O. NAEGELI

BLUTKRANKHEITEN UND BLUTDIAGNOSTIK

VIERTE AUFLAGE

BLUTKRANKHEITEN
UND
BLUTDIAGNOSTIK

LEHRBUCH DER KLINISCHEN HÄMATOLOGIE

VON

DR. MED. OTTO NAEGELI
O. Ö. PROFESSOR DER INNEREN MEDIZIN AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH
UND DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK

VIERTE, VERMEHRTE
UND VERBESSERTE AUFLAGE

MIT 37 ABBILDUNGEN IM TEXT
UND 25 FARBIGEN TAFELN



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH
1923

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
© SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG 1923
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1923
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 4TH EDITION 1923
ISBN 978-3-662-40785-1 ISBN 978-3-662-41269-5 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-41269-5

Vorwort zur vierten Auflage.

Die Neuauflage dieses Lehrbuches zeigt fast auf allen Gebieten wesentliche Erweiterungen und Änderungen. Am deutlichsten ist die Bereicherung ausgesprochen in den Tafeln und Abbildungen, die fast alle neu und nach eigenen Präparaten von Künstlerhand dargestellt worden sind und weitgehende neue Einblicke in pathologisches und physiologisches Geschehen bieten. Aus diesen Abbildungen erhellt in ganz besonderer Deutlichkeit, daß viele Zellen bei den Blutkrankheiten, speziell bei den hyperplastischen Prozessen (Leukämien), aber auch bei infektiösen Vorgängen stark vom normalen Bau abweichen und nicht mit normalen Vorstufen verglichen werden können. Mit besonderer, großer Eindringlichkeit ist das Vorkommen pathologischer Myeloblasten wiedergegeben, die krankhafte Prozesse der Zellbildung darstellen und keine normalen Vorstufen der Leukozytenbildung widerspiegeln. So begreifen wir die tatsächlich vorhandene Schwierigkeit bei akuter Leukämie, sich volle Klarheit über die Natur der Zellen zu geben. Gerade diese Abbildungen aber und die Textdarstellungen müssen zu einer weitgehenden Klärung der bestehenden Meinungsverschiedenheiten führen.

Besondere Erweiterung hat dann das Gebiet der hämorrhagischen Diathese erfahren, ferner die Abhandlung über akute Leukämie und über Anämien, aber überall sind ausgedehnte eigene neue Beobachtungen und Untersuchungen hinzugekommen und für die Darstellung führend geworden.

Auch die theoretische Auffassung suchte ich mancherorts klarer zu formulieren, z. B. im Gebiete der perniziösen Anämie auf Grund eingehender weiterer Studien.

In immer weitere Gebiete der Medizin dringt die hier vertretene morphologisch-funktionelle Auffassung über die Entstehung der Blutveränderungen ein, begleitet und ergänzt von physikalisch-chemischer Untersuchung. So wird unser Wissen vertieft und unsere Diagnostik gefördert. Gerade in der Leitung einer großen Klinik zeigt es sich fast täglich, wie die gründliche Untersuchung der Blutbilder, besonders in Kurvendarstellungen, wichtige neue Gesichtspunkte zum Aufbau einer feineren Diagnostik beiträgt. Längst hat die Prüfung des Blutbefundes die Grenze der eigentlichen Blutkrankheiten überschritten.

Bei der Darstellung der Tafeln durch Sarno aus Neapel und auch sonst in manchen Ausführungen hat mir Herr P. D. Dr. Alder sehr wertvolle Dienste geleistet. Die Darstellung der jetzigen Röntgentherapie für die Zwecke dieses Buches verdanke ich Herrn P. D. Dr. Schinz.

Zürich, Ende 1922. **Naegeli.**

Inhaltsverzeichnis.

Physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden des Blutes.

Die roten Blutkörperchen (R).

Die weißen Blutkörperchen, Leukozyten.

Das Knochenmark als Organ.

Die Anämien.

Die Leukämien.

Der Symptomenkomplex Pseudoleukämie.

Infektionskrankheiten.

Einleitung

1. Überblick auf die Entwicklung der Hämatologie.

Das Blut ist zu allen Zeiten und in allen Zonen stets als etwas besonders Wichtiges angesehen worden. In zahllosen Sprichwörtern und Sentenzen kommt denn auch diese Auffassung zum Ausdruck. Schon Aristoteles, der am bebrüteten Vogelei die rhythmischen Bewegungen der ersten Herzanlage beobachtete, erschien dieses Punctum saliens als Urquell des Lebens, ja direkt als die Seele selbst.

Leeuwenhoek in Delft entdeckte 1673 die roten Blutkörperchen und die Lymphozyten in den Lymphgefäßen; erst später fand Hewson auch im Blute die Leukozyten.

Noch in der Krasentheorie von Rokitansky spielte, wie ganz selbstverständlich auch in den früheren nosologischen Systemen, das Blut eine wichtige Rolle. Wenn auch Virchow mit der Zellularpathologie zwar alle diese Spekulationen zerstörte, so wußte er doch anderseits durch die Entdeckung der Leukämie (1845) als einer spezifischen Erkrankung der blutbildenden Organe das Interesse neuerdings dem Blute zu erhalten. Max Schultze und Virchow unterschieden bereits Lymphozyten und größere Leukozyten. Es wurde jetzt der Begriff der Leukozytose geprägt und in Gegensatz zu Leukämie gebracht.

Im Jahre 1868 erkannte Biermer in Zürich die progessive perniziöse Anämie als besondere Krankheit des Blutes und zeichnete ihre Symptome, so daß fortan die Diagnose dieser Affektion gestellt werden konnte. Ins gleiche Jahr fällt die Entdeckung von Neumann, daß das Knochenmark die Bildungsstätte der roten Blutzellen bei erwachsenen Menschen darstellt, und bald entstand die Gewißheit, daß kein anderes Organ jenseits der embryonalen Epoche diese lebenswichtigen Zellen zu erzeugen vermag. Die fötalen Blutbildungsstätten dagegen waren schon 1845 durch Koelliker in Zürich bekannt geworden.

Schon 1870 entdeckte Neumann auch die Bedeutung des Knochenmarkes für die Genese der Leukämie, und später verfocht er immer entschiedener die Auffassung, daß jede Leukämie myelogener Genese sei.

Ende der 70er Jahre kamen die ersten Zählapparate für rote und weiße Blutkörperchen in Anwendung und gestatteten, den Wert der Blutbefunde über bloße Schätzungen hinaus zu erheben. Bald gelang auch die Bestimmung des Hämoglobins, wenn freilich wirklich zuverlässige Methoden auf diesem Gebiete noch lange einen sehr fühlbaren Mangel bedeuteten. In den 80er Jahren schuf Ehrlich in genialer Weise das stolze Gebäude der Blutmorphologie durch seine farbenanalytischen Untersuchungen. Er lernte uns fast alle heute bekannten Arten und Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen kennen, so die Megaloblasten, die Myelozyten und die nach der Art der Granulation voneinander abweichenden Leukozyten. Er baute die ganze Lehre von der Spezifität und der Funktion der Granula auf und begann, die neu gewonnenen Kenntnisse für die Klinik nutzbar zu machen. Seither ist denn

auch besonders diese Richtung mit der größten Ausdauer verfolgt worden und hat auch zu einer schönen Anzahl diagnostisch und prognostisch wichtiger Resultate geführt.

In den letzten Jahren hat viele Autoren die Abstammung der Blutzellen, die Spezifität der verschiedenen Arten, die Entstehung der verschiedenen Blutveränderungen und die Funktion der Zellen beschäftigt.

Nach vieljährigem Studium der Zytologie, der embryonalen und klinischen Veränderungen ist heute die Zytogenese der Blutzellen sehr weitgehend geklärt und es bestehen fast nur noch in bezug auf Einzelfragen Abweichungen in den Ansichten der hauptsächlichsten Forscher. Namentlich in der Klinik ist der hier vorgetragene, von mir durch die Aufstellung der Myeloblasten erweiterte Ehrlichsche Dualismus in der ganzen Weltliteratur vollständig durchgedrungen, die Lehre nämlich, nach der zwei verschiedene Blutbildungssysteme, das myeloische und das lymphatische, alle Blutzellen bilden, ihre eigenen Vorstufen haben, den Myeloblasten und den Lymphozyten, die nie ineinander übergehen.

Auch die Forscher der pathologischen Anatomie stehen in ganz überwiegender Zahl fest auf dem von der Klinik geschaffenen Boden, während einzelne Autoren der normalen Anatomie immer noch zurückhaltend oder gar ablehnend sich verhalten.

Dies ist nicht so überraschend, weil viele der hier erörterten Fragen durch morphologisches Studium allein und namentlich an Schnittpräparaten nicht gelöst werden können. Als mindestens ebenso wichtig für die Aufklärung der oft verwickelten Verhältnisse hat sich die *funktionell-biologische* von der Klinik gepflegte Forschungsrichtung erwiesen. Außerdem reichen die von der normalen Histologie geübten technischen Methoden der Schnittfärbung für die Darstellung der Kernstruktur, also für den entscheidenden Faktor, nicht aus.

2. Umfang und Ziele der heutigen Blutforschungen.

Man kann auf dem Gebiete der Blutuntersuchungen heute drei große Forschungsrichtungen unterscheiden, die bakteriologisch-serologische, die physikalisch-chemische und die histologische, welche letztere, von biologischen Gesichtspunkten mehr und mehr geleitet, schon besser eine morphologisch-biologische genannt zu werden verdient.

Die bakteriologischen Untersuchungen erstreben den Nachweis der Infektionserreger oder ihrer Toxine, Antitoxine, Agglutine usw. im Blute. Sie liefern der Klinik die allerwertvollsten und häufig auch die absolut beweisenden Befunde. Diese Forschungsrichtung hat volle Selbständigkeit entsprechend ihrer hohen Bedeutung gewonnen.

Die *physikalisch-chemische Forschungsrichtung* beschäftigt sich mit dem Nachweis physikalischer oder chemischer Veränderungen des Blutes. Sie studiert die Volumenverhältnisse des Blutplasmas und der Blutkörperchen, die quantitative chemische Zusammensetzung, z. B. den Gehalt an Eiweiß, Eisen und Salzen. Sie untersucht die Schwankungen des spezifischen Gewichtes, der Isotonie, des osmotischen Druckes, der Gerinnungsfähigkeit, der Klebrigkeit (Viskosität) usw.

Manche dieser Untersuchungsmethoden haben vorläufig nur wissenschaftlichen Wert und werden wohl immer rein klinische Methoden bleiben. Andere beginnen mehr und mehr praktisch diagnostische Bedeutung zu gewinnen und dürfen heute für die Klärung gewisser Erkrankungen nicht mehr übergangen werden. Hierher zählt die Prüfung der osmotischen Resistenz

der roten Blutkörperchen für die Aufklärung mancher Anämien und Milztumoren.

Eine sehr wertvolle, noch lange nicht genügend durchgeführte Prüfung ist die Viskositätsuntersuchung. Sie gibt einen ausgezeichneten Einblick in das Zusammenwirken einer großen Zahl von Einzelfaktoren (Hb.-Wert, R-Zahl, Eiweißwert des Plasmas, Größe und Volumen der Zellen usw.) und eignet sich trefflich als Generalkontrolle der Richtigkeit aller Einzelbestimmungen. Dabei ist die Untersuchung sehr genau, einfach und rasch beendigt.

Sehr wertvoll werden Prüfungen über den Eiweißgehalt des Plasmas und des Serums, erschlossen durch Refraktometrie oder Viskosimetrie, deren klinischer Wert sich mir in zahllosen Untersuchungen der letzten zehn Jahre als sehr erheblich erwiesen hat. Auch die von mir eingeführte kombinierte Refraktometrie und Viskosimetrie zur Ablesung der Albumin- und Globulinwerte des Serums nach der Rohrerschen Tabelle eröffnet neuen klinischen Boden zur Diagnose und Prognose (Karzinom, Tuberkulose, Chlorose).

Ausgezeichnet bewährt hat sich ferner die so leicht durchführbare Prüfung auf die Farbe des Serums, die besonders für die Erkennung der perniziösen Anämie und der wahren Chlorose so wertvoll ist.

Entsprechend der steigenden klinischen Bedeutung sind daher hier die von mir viel angewandten und weitgehend klinisch ausgebauten physikalisch-chemischen Methoden besonders eingehend dargestellt.

Die *morphologisch-biologische Forschungsrichtung* erstrebt die genaueste Kenntnis aller morphologischen Verhältnisse an den korpuskulären Elementen des Blutes, deren genetische Erklärung, biologische Bedeutung und diagnostisch-prognostische Verwertung. Sie unterhält notwendigerweise die engsten Beziehungen zu den embryologischen, vergleichend anatomischen, experimentell pathologischen und pathologisch-anatomischen Forschungen. Ihre Hauptdomäne ist das Gebiet der eigentlichen Blutkrankheiten. Bei den schweren Anämien, den leukämischen Affektionen und auch bei den meisten unter dem klinischen Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Erkrankungen hat heute der morphologische Blutbefund die erste Bedeutung gegenüber allen andern Untersuchungsmethoden. Alle klinische Erfahrung, alle noch so scharfsinnigen Kombinationen aus den übrigen Symptomen können ohne eingehende morphologische Analyse des Blutes nicht zu sicheren Ergebnissen führen. So entscheidet der Blutbefund, und zwar mit Sicherheit, wie ich auf das nachdrücklichste betonen muß, ob eine schwere Anämie die Biermersche perniziöse Form ist oder nicht.

Wie lange ist dieser Satz selbst von bedeutenden Blutforschern bestritten worden und wie gefestigt ist heute unsere Überzeugung von der Richtigkeit meiner Behauptung. Daß das Blutbild allein die perniziöse Anämie in den frühesten Frühstadien erkennen läßt, habe ich bewiesen (DA. 124, 1918, 221), selbst dann, wenn der gewiegteste Kliniker noch nicht einmal einen Verdacht für das Bestehen einer so schweren Krankheit hegt und die Hb-Werte völlig normale sind.

Desgleichen klassifiziert der Blutbefund ein Leiden als Leukämie, ob der übrige klinische Befund so oder anders ausfällt.

Bei vielen Infektionskrankheiten geben genaue Leukozytenuntersuchungen, besonders wenn sie wiederholt durchgeführt werden, wertvolle Aufschlüsse. Freilich sollten sie nur differential-diagnostisch, nach der genauesten klinischen Untersuchung und in voller Berücksichtigung des klinischen Befundes und unter dem Gesichtspunkt biologischen Denkens ver-

wertet werden. Dann aber sprechen sie oft entscheidend. Ich erinnere nur daran, mit welcher Schnelligkeit, Sicherheit und Eleganz die früher so ungemein schwierige Frage, Typhus oder Trichinosis, heute aus der Zahl der eosinophilen Zellen beantwortet wird. Ich hebe hervor, wie selbst Chirurgen heute aus der Zahl der Leukozyten die in manchen Fällen so schwierige Differentialdiagnose, Typhus oder Perityphlitis, mit Sicherheit durchführen, so daß unnötige Operationen unterbleiben. Ich weise darauf hin, wie manchmal eine latente kruppöse Pneumonie, eine Eiterung, ja selbst eine Knochenmarkskarzinose und damit die Diagnose eines latenten Karzinoms, durch die morphologischen Verhältnisse des Blutes sichergestellt wird.

Auch für die rasche Erkennung zweifelhafter oder schon fast abgeblaßter Exantheme ist der morphologische Blutbefund recht oft sofort ausschlaggebend, so für Scharlach durch die Leukozytose und Eosinophilie, für Röteln durch die große Zahl prachtvoller Plasmazellen.

So erfährt denn heute der Satz von keiner Seite her Widerspruch, daß *in allen diagnostisch nicht genügend klaren Fällen eine genaue Blutuntersuchung nicht unterlassen* werden soll.

Daß auch für die *Therapie* mitunter sehr wichtige Ergebnisse gezeitigt werden, ist vielfach betont worden. Endlich erkennen wir in vielen Erkrankungen an bestimmten Degenerationen der weißen Blutzellen die Schwere und damit die *Prognose* einer Krankheit, wie in dieser 4. Auflage besonders eindringlich in Wort und Bild gezeigt werden soll. Wir fürchten die geringe Leukozytose bei kruppöser Pneumonie; denn ein sehr großer Prozentsatz dieser Erkrankungen endigt letal, und wir beurteilen einen Fall von klinisch schwerer Perityphlitis als ganz besonders ungünstig, ja für die Operation als kontraindiziert (Sonneburg), wenn abnorm niedrige Leukozytenzahl vorliegt. Wir freuen uns über das Hinaufschnellen der Lymphozytenwerte bei Infektionen; denn das zeigt uns die Überwindung der Schädlichkeiten an.

Dies führt mich zur *biologischen Bedeutung* des Blutbefundes. Die Zellen, die wir im Blute finden, sind das Produkt einer Organtätigkeit, das Ergebnis der Funktion der blutbildenden Gewebe, also des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems. Wenn wir unreifen Gebilden (kernhaltigen roten, Myelozyten usw.) in der Peripherie begegnen, so liegt sicher eine gewisse Funktionsstörung vor. Wenn wir aber bei kruppöser Pneumonie in dem einen Falle eine hochgradige Leukozytose und in dem andern, gewöhnlich letalen Fall, sogar eine Verminderung der weißen Zellen beobachten, so müssen wir unbedingt histologisch von *Hyperfunktion* und pathologischer *Hypofunktion*, d. h. biologisch von *Suffizienz* und *Insuffizienz* sprechen. Wir führen also die ganz verschiedenen Reaktionen, trotz Gleichheit der Infektionserreger und Gleichheit der anatomischen Verhältnisse, auf die Verschiedenheit der Organtätigkeit zurück und somit, wie überall in der Physiologie und Pathologie, auf die Erscheinungen der Reizung und Lähmung einer Organfunktion. Daß nur diese Auffassung richtig sein kann, darüber belehren uns große Zahlen klinischer Befunde, und die experimentelle Pathologie liefert die direkten Beweise: Geringe Toxinmenge: mäßige Reaktion, stärkere Toxinmenge: hochgradige Leukozytose, sehr große Dosis: von vornherein Fehlen aller Reaktion.

Diese Auffassung[1]) muß noch weit mehr als bisher die Deutung der Blutbefunde leiten und beherrschen. Wenn ich in zwei Worten sagen soll, worin die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen bestehen, so sind es

---

[1]) Siehe Naegeli, Die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1905. Nr. 24.

die *Grundsätze der Funktionsdiagnostik* und die *innigste Verbindung der Morphologie mit biologischen Gesichtspunkten.*

In letzter Zeit habe ich versucht, einzelne Störungen, wie besonders die Chlorose, als verändertes Zusammenarbeiten innersekretorischer Drüsen zu deuten. Unter diesem Gesichtspunkt, dem ich eine möglichst breite klinische und naturwissenschaftliche Grundlage zu geben versucht habe, dürfte unsere Auffassung der Pathogenese und der Zusammenhänge sicherlich gewonnen haben.

Andere Affektionen, wie besonders die Leukämien, suchte ich in das Gebiet der Regulationsstörungen zu verweisen, obwohl ich selbst mir sehr klar darüber bin, daß wir damit nur einen kleinen Schritt in der Erkenntnis weitergekommen sind. Immerhin begreifen wir damit die Tumorähnlichkeit und doch wiederum die Verschiedenheit von bösartiger Neubildung besser als bisher.

Auch in anderen Fragen sind naturwissenschaftliche Grundlinien gegenüber früherer Auffassung schärfer gezeichnet. So sollte es das Bestreben der Forschung auf diesem Gebiete sein, in Zukunft durch die Erweiterung des Gesichtskreises in naturwissenschaftlicher Beziehung das Verständnis zu vertiefen und die Einzelfälle mehr in das Gebiet der Fragen von allgemeiner Bedeutung hineinzubringen und hier nach Klärung und Verständnis zu streben.

Technik der Blutuntersuchungen.

Die Blutentnahme.

Allgemeine Vorbemerkungen. Die richtige Blutentnahme ist sehr wichtig für genaue Untersuchungen. Es läßt sich zeigen, daß die Hauptfehler bei nacheinander vorgenommenen und nicht übereinstimmenden Ergebnissen von Hb- oder Erythrozytenbestimmungen nicht durch die Instrumente, sondern durch die Blutentnahme bedingt sind.

Ein unzulässiger Druck auf die Stichwunde bringt gestautes Blut mit mehr roten Blutkörperchen und mehr Hämoglobin zum Vorschein, wie dies am raschesten durch die erhöhte Viskosität des Bluttropfens bewiesen wird.

Erst wenn fast kein Blut mehr ausfließt, tritt der andere Fall ein, daß auf Pressen mit Gewebeflüssigkeit vermengtes Blut zum Vorschein kommt und die Werte für Erythrozyten, Hämoglobin, Viskosität usw. sinken.

Für jede nicht bloß orientierende Untersuchung ist ein *warmes Handbad* und nachfolgendes tüchtiges Abreiben und Trocknen bis zur Erzeugung einer aktiven Hyperämie notwendig. Jetzt fließt das Blut viel besser aus der kleinen Stichwunde und seine Zusammensetzung ist eine ganz gleichmäßige. Selbst für eine genaue Hb.-Untersuchung ist diese Art der Blutentnahme allein zulässig, weil sonst Abweichungen von über 10% vorkommen.

Die aktive Hyperämie durch ein kurz dauerndes warmes Handbad macht keine lokale Leukozytose, ändert aber gegenüber einer trägen lokalen, peripherischen Blutzirkulation die Verhältnisse im Sinne der Blutzusammensetzung in den größeren Blutgefäßen.

Das *Blut muß* nach dem Einschnitt *spontan herausquellen.* Geschieht dies nicht, so ist ein tieferer Einstich nötig, sofern nicht ein leichtes Klaffen der Wunde oder ein kleines Zuwarten bis zur Hebung eines Gefäßkrampfes Erfolg bringt.

Das spontan herausfließende Blut der aktiven Hyperämie aus der Fingerkuppe nach warmem Handbad zeigt bei verschiedenen Einstichen an mehreren Fingern völlig konstante Zusammensetzung in bezug auf Erythrozytenzahl, Hb., Leukozyten, Viskosität des Gesamtblutes und des Serums, Eiweißwerte und Globulin- und Albuminwerte des Serums.

Lymphbeimengung ist bei Fingerblut nach Wegwischen des ersten Tropfens minimal oder wahrscheinlich Null, da wegen des viel höheren Druckes in den Blutgefäßen eher Blut in die Lymphgefäße eindringt, als daß Lymphe dem Blute sich beimischen könnte. Erst bei ganz schlechtem Ausfließen des Blutes vermag Lymphe auszuströmen.

Die Blutentnahme am Ohrläppchen sollte verlassen werden. Die Außentemperatur beeinflußt hier zu stark die Gefäßweite und damit die Durchströmung. Die am Ohrläppchen vorhandenen feinen Härchen können einzelne Blutelemente wie Blutplättchen und Leukozyten zurückhalten. Die Erzeugung aktiver Hyperämie kann nie so sicher wie am Finger erzielt werden.

Zum *Einstich* benutzt man am besten scharfe Lanzetten, die den Einschnitt nur bis zu einer bestimmten, gewollten Tiefe gelangen lassen, so daß einerseits der Patient nicht Schmerzen empfindet und sich dann auch öfters wiederholten Untersuchungen unterzieht, und anderseits die hervorströmende Blutmenge nicht zu groß ist, was die Herstellung guter Präparate verhindert.

Solche Instrumente sind die Franckesche Nadel, bei der durch Federkraft eine schmale Lanzette rasch bis in die vorher bestimmte Tiefe eindringt.

Ähnliche Instrumente, aber ohne Verwendung von Federn, die indessen doch Garantie für eine bestimmte Stichtiefe geben, sind von Sahli[1]) und Türk[2]) konstruiert worden.

Unter unzähligen Blutentnahmen habe ich nur einmal bei einer akuten Leukämie eine kleine Infektion der Stichwunde erlebt. Nach Gewinnung des Blutes verklebt die Stichwunde rasch, und nur selten ist es nötig, eine leichte Kompression anzuwenden. Ein Verband ist durchaus überflüssig.

Zur Gewinnung großer Blutmengen, namentlich für physiologisch-chemische Zwecke, ist die *Venenpunktion* die einzig zulässige Methode.



Abb. 1. Franckesche Nadel.

Größere Einschnitte in die Haut sind zu verwerfen. Ganz unbrauchbar, wegen Gewebsplasmabeimischung, ist das Blut aus Schröpfköpfen.

Bei der Venenpunktion ist leider oft ein gewisser Grad von Stauung unvermeidbar. Nun zeigten aber Zuntz und Sahli, daß die Zusammensetzung des gestauten Blutes, namentlich der Gehalt an festen Bestandteilen und Wasser, rasch in hohem Grade verändert wird. Man kann sich denken, wie oft frühere Untersucher mit diesen angeblich so exakten Volumenprozent- oder Trockenrückstandbestimmungen die Opfer schwerer Täuschungen geworden sind!

Es ist also unbedingt nötig, nach Einführung der Kanüle die Stauung durch Weglassen der Aderlaßbinde oder des Handdruckes wieder aufzuheben.

Unter günstigen Verhältnissen und bei Übung und Vorsicht können, wie dies Alder gezeigt hat, genau gleiche Werte in der Vene wie am Fingerblut gewonnen werden, und es ist also die Zusammensetzung des peripherischen Blutes in arterialisierten Kapillaren und in den Venen in bezug auf Hb.-, R.-Zahl, L.-Zahl, Eiweißgehalt des Serums und Plasmas, Albumin- und Globulinwert gleich; einzig der Volumenwert der R. ist in der Vene etwas höher, dagegen bietet das Blut in inneren Organen andere Verhältnisse.

Die gleiche Zusammensetzung des Blutes in bezug auf Hb.- und R.-Werte hat auch Bürker (A. Phys. 1917) für Finger, Kubitalvene und Ohrläppchen bewiesen; anders lauten freilich die Angaben von Bing (Soc. biol. 84, 1921, 315).

Für die Verwertbarkeit des der Vene entnommenen Blutes muß also in wissenschaftlichen Arbeiten stets der Nachweis geleistet werden, daß auch das Fingerblut des gleichen Falles die gleiche Zusammensetzung geboten hat.

Große Schwierigkeiten bietet die Blutentnahme bei Tieren, wie jeder bald herausfinden wird. Auf die vielen Fehlermöglichkeiten haben besonders Klieneberger und Carl hingewiesen: Zbl. inn. Med. 1910, Nr. 24. Diese Schwierigkeiten sind indessen durch gute Technik überwindbar, wie Bürcker an Hand von durchaus konstanten Ergebnissen am Tierblut gezeigt hat.

Die Herstellung ungefärbter Präparate (Nativpräparate).

Abbildung des ungefärbten Präparates Tafel IX oben links.

Der Bluttropfen wird mit der Unterseite eines vorher in Äther und Alkohol gereinigten Deckgläschens in Berührung gebracht und sodann auf einen sauberen Objektträger gelegt, worauf das Blut ohne Anwendung von Druck sich durch Kapillarität gleichmäßig ausbreitet.

Das Deckgläschen wird an einer Ecke mit den Fingerkuppen gefaßt. Es soll rasch mit dem Bluttropfen beschickt werden. Auch so kommt es vor, daß es sich durch die Wasserverdunstung der Haut des Patienten beschlägt; indessen verschwindet der Beschlag schnell wieder, wenn man einen Augenblick zuwartet.

Es empfiehlt sich, ein dünneres und ein dickeres Nativpräparat mit kleinem oder etwas größerem Bluttropfen anzufertigen. Im ersteren sollen die Blutkörperchen isoliert, im letzteren in Geldrollen sich zeigen.

---

[1]) Erhältlich bei Optiker Büchi in Bern.

[2]) Bei Reiner oder Hayek, Wien IX/3.

Im Nativpräparat erkennt man zunächst die Größe und Gestalt der *Erythrozyten* und erhält rasch Aufschluß, ob die *Zahl der Leukozyten* normal, erheblich vermehrt oder vermindert ist. Der Geübte vermag sogar den Grad der Verminderung der weißen Blutzellen sehr gut zu taxieren, ebenso mäßige Vermehrungen.

Dazu muß das Präparat nach allen Richtungen durchforscht werden. Niemals aber darf man, wie das so häufig geschieht, die Beurteilung nach einer fixen Zahl, etwa drei Leukozyten im Gesichtsfeld bei mittelstarker Vergrößerung, vornehmen. Es ist ja leicht einzusehen, daß diese Zahl ganz anders in dicken als in dünnen Präparaten ausfallen muß. Man kann also nur Schätzungen nach der Häufigkeit der Leukozyten im Verhältnis zur Erythrozytenmenge wagen. Das ist Sache der Übung und Erfahrung. Wenn gar die Zahl der roten Blutkörperchen nicht annähernd normal ist, dann werden diese Schätzungen unsicher. Man kommt leicht in Versuchung, eine Leukozytose anzunehmen, die eben nur scheinbar ist und durch die einseitige Abnahme der Erythrozyten vorgetäuscht wird.

Im ungefärbten Präparat erkennt man ferner bereits die *verschiedenen Leukozytenarten* (s. Taf. IX, oben links).

Die *eosinophilen Zellen* sind am auffälligsten und sofort erkennbar. Ihre Körnchen glänzen wie Fett und sind groß (Zelle 1).

Die *neutrophilen Granula* bieten viel feinere Körnchen ohne Glanz und finden sich in der gewöhnlich vorherrschenden Zellart (Zelle 3).

Die *Lymphozyten* zeigen geringe Größe, einen relativ bedeutenden, die Zelle fast ganz erfüllenden, runden oder ovalen Kern und im Protoplasmasaum eine undeutlich granuläre Beschaffenheit (Zelle 2).

Die *Monozyten* verraten sich durch erhebliche Zellgröße und meist auch durch den polymorphen Kern. Im Protoplasma sieht man ebenfalls aufs deutlichste eine besondere Art feiner Granulation.

Die *Mastzellen*, gewöhnlich ein sehr geringer Bruchteil der vorhandenen Leukozyten, sind klein, haben große, nicht lichtbrechende Granula.

Nach einiger Übung unterscheidet man also alle Leukozytenarten und vermag sich ein Bild über die gegenseitigen Mengenverhältnisse zu machen; so wird eine Eosinophilie, eine Lymphozytose oder eine Vermehrung der Neutrophilen sehr rasch bemerkbar werden.

An den *roten Zellen* kann man speziell im Nativpräparate die Poikilozytose und Anisozytose wahrnehmen. Auch ist ganz rasch zu erkennen, ob der Hämoglobingehalt der Scheiben ein guter oder ein schlechter ist.

Nach etwa 5—10 Minuten zeigen sich die *Fibrinfäden* (Tafel IX, oben links), die sich regelmäßig an kleine Plättchenhaufen anschließen. Bei exsudativ-entzündlichen Prozessen werden die Fibrinsterne bald sehr zahlreich und sehr groß. In anderen Erkrankungen besteht Fibrinmangel (Hypinose).

Die *Blutplättchen* erscheinen als kleine, matt grauliche, rundliche Körperchen, die oft traubenartig zusammenhängen und bald miteinander verschmelzen, und schließlich erkennt man auch die Blutstäubchen, die im Gesichtsfeld eigenartig tanzende Bewegungen ausführen.

Endlich gewinnt man einen Einblick darüber, ob eine wesentliche *Polyplasmie* oder *Hydrämie* des Blutes besteht. Diese ist sicher anzunehmen, wenn die Zellen auch bei Benutzung größerer Bluttropfen abnorm weit auseinanderliegen oder wenn die Plasmaräume zwischen den Geldrollen der Erythrozyten viel beträchtlicher als in der Norm ausfallen.

Man kann also dem Nativpräparate mit einiger Übung viel entnehmen; besonders ist die Beurteilung des Fibringehaltes wertvoll; sonst aber wird es heute in jeder anderen Hinsicht durch die Vitalfärbung übertroffen.

Färbungen.

Durch die verschiedene Affinität der einzelnen Zellbestandteile gegenüber Farbstoffen erzielt man bei den Blutuntersuchungen wie in der Histologie sehr feine Differenzierungen. Diese Affinität beruht wohl zum größten Teil auf chemischen und wohl nur zum kleinen Teil auf physikalischen Unterschieden. So verhält sich der Kern, der im wesentlichen aus Nukleinsäure besteht, basophil, d. h. er bindet die basischen Farbstoffe, ist mithin selbst ein saurer Zell-

bestandteil. Immerhin erfolgen die meisten Färbungen nicht wie reine chemische Prozesse, und es kommt sehr darauf an, wie Fixation und Färbung vorgenommen werden.

So geht die Affinität des Lymphozytenkernes gegenüber dem stark basischen Methylenblau bei höherer Hitzefixation verloren, und die Farbnuance der azidophilen Granulation wie der neutrophilen kann nicht unwesentlich verändert werden. Auch ist es keineswegs gleichgültig, wie dick die Präparate gestrichen und welche Lösungsmittel für die Farbstoffe verwendet worden sind. Es darf daher nicht wundernehmen, wenn die gleiche Granulation bei verschiedener Fixation und verschiedener Färbung nicht im gleichen Farbentone sich zeigt. Ja selbst an dünnen und dickeren Stellen des gleichen Präparates können die Granula verschieden gefärbt sein. Es spricht das nicht gegen die Einheitlichkeit der Art der Körnelung, sondern nur für die Möglichkeit einer Umprägung der Farbenaffinität unter anderen Verhältnissen und für den Einfluß physikalischer Bedingungen.

Bei der Färbung mit einem einzigen Farbstoff nehmen diejenigen Zellbestandteile, die eine große chemische Affinität zu dem dargebotenen Körper besitzen, diesen in intensiver Weise auf. So färben sich Kerne und basophile Granula mit basischen Reagenzien und eosinophile Körner mit sauren außerordentlich stark. Oft kommt es aber zu einer leichten Übertünchung auch anderer Substanzen. Dies letztere unerwünschte Ereignis kann bei kurzdauernder Färbung, starker Verdünnung der Lösung und sorgfältiger Auswaschung ganz oder nahezu vermieden werden, so daß für gewisse Zwecke (z. B. für reine Kernfärbungen, basophile Körner der Erythrozyten, Polychromasie) die singuläre Färbung die geeignetste ist.

Übersichtlicher, panoptischer indessen gestalten sich die Bilder, wenn gleichzeitig basische und saure oder gar außerdem noch neutrale Farbstoffe angeboten werden. Dies kann in sukzedaner oder zuverlässiger in simultaner Färbung geschehen. Alsdann geht jeder Zellbestandteil elektiv diejenige Bindung ein, die durch seine chemische Natur, zum Teil auch durch sein physikalisches Verhalten bedingt ist. Es kommt aber auch vor, daß Gebilde mit azidophilem und gleichzeitig auch basophilem Charakter (halbreife Granula) vorhanden sind. Sie färben sich dann in einem Mischtone. Selbst unter den sauren oder basischen Körpern gibt es verschiedene Intensitätsgrade der Azido- und Basophilie, die bei Verwendung zweier saurer oder zweier basischer Farbstoffe dann tinktoriell verschieden ausfallen.

So färbt Triazid das azidophile Granulum leuchtend rot im Tone des Säurefuchsins, das gleichfalls säureliebende Hämoglobin der roten Blutkörperchen aber matt in der Nuance des Orange.

Literatur über die Theorie der Färbungen: Die Lehrbücher der Farbchemie von L. Michaelis und von Pappenheim, S. 258, ferner Enzyklopädie der mikroskop. Technik von Ehrlich, Krause, Mosse und Rosin. Berlin 2. Aufl. 1910.

Herstellung gefärbter Präparate.

Die sorgfältige Reinigung und Entfettung der *Deckgläschen* ist unerläßlich. Man bringt sie in eine Schale von Äther und Alkohol $\overline{aa}$, läßt sie eine Viertelstunde verweilen und trocknet sie mit einem leinenen Läppchen.

Zweckmäßig stellt man sich eine größere Zahl auf Vorrat her und hebt sie jeweils zu 10 Stück in einer Papiertüte auf.

Jetzt wird die Unterseite eines Deckgläschens mit dem hervorquellenden, etwa kleinstecknadelkopfgroßen Bluttropfen rasch in Berührung gebracht; es wird ein Augenblick gewartet, wenn der Finger des Patienten durch Wasserdampfausdunstung einen hauchartigen Beschlag erzeugt hat, der rasch wieder vergeht; und nun der Bluttropfen ohne Druck, nur durch Kapillarität, zwischen zwei Deckgläschen ausgebreitet. Ist die gleichmäßige Verteilung erzielt, so zieht man die beiden Deckgläschen mit einem einzigen sanften Zug ohne Gewalt auseinander.

Dies muß unbedingt von Hand geschehen, weil es viel sorgfältiger ausfällt als unter Benutzung von Pinzetten. Dabei empfiehlt sich die Haltung der Finger und das Auseinanderziehen der Deckgläschen nach folgendem Verfahren (Ausziehen über Eck), das die bestrichene Fläche nie mit den Fingern in Berührung kommen läßt:

An der Luft trocknet ein richtig hergestelltes Präparat rasch und wird dann in eine Papiertüte gebracht. Man schreibt Name und Datum und kann die Weiterbehandlung zu gelegener Zeit durchführen.

Zuerst muß das lufttrockene Präparat fixiert werden, sofern nicht die Fixation, wie bei der wichtigsten Färbung (kombinierte Giemsafärbung) gleichzeitig mit dem Färben vorgenommen wird.

Manche Autoren stellen *Objektträgerpräparate* her. Ich möchte davor sehr warnen! Auch bei der besten Technik werden auf solchen Präparaten die Erythrozyten oft ge-

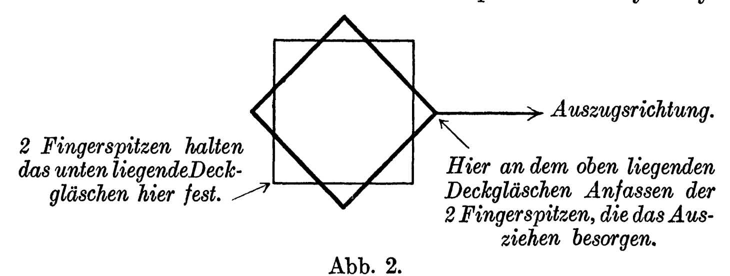


Abb. 2.

quetscht und für die Beurteilung fast ungeeignet. Die Verteilung der Leukozyten ist ungleich; die Hauptmenge klebt am Rande und ist oft deformiert. Von vielen mir zur Beurteilung eines Blutbildes zugeschickten Objektträgerpräparaten war auch nicht eines gut, die meisten erwiesen sich als fast unbrauchbar. Die Methode der Objektträgerausstriche ist also zu verlassen, außer für Aufsuchen von Parasiten. Um Farbstoff zu sparen, kann man den Ausstrich dann mit Fettstift umranden.

Die Fixation.

1. *Beste Fixation in abs. Methylalkohol* (3 Min.) unter Luftabschluß in einem Blockschälchen. Ältere, mehr als 12 Stunden lufttrockene Präparate verlangen nur 2 Min. Fixation.

2. Fixation in reinem Azeton (5 Min.). Wenig empfehlenswert.

3. Fixation in Azeton und Methylalkohol $\overline{\text{aa}}$. 5 Min.

4. Fixation in abs. Alkohol und Äther $\overline{\text{aa}}$. 10—30 Min. unter Luftabschluß.

5. Fixation in abs. Alkohol. 20—30 Min. unter Luftabschluß, für Färbungen nach Giemsa, Jenner, May-Grünwald.

6. Fixation auf der Kupferplatte für Triazidfärbung. Man benutzt überzinnte Kupferplatten, wie sie als Platten oder Ständer zur Färbung auf Tuberkelbazillen gebräuchlich sind. Die Kupferplatte wird auf der freien Seite durch die Flamme eines Bunsenbrenners erhitzt, bis eine gewisse Konstanz der Temperaturen in den verschiedenen Teilen der Platte eingetreten ist. Auf den sehr heißen Partien (140°) rollt ein Tropfen Wasser sofort als Kugel ab (Leidenfrostsches Phänomen); auf den kälteren verdunstet er rasch unter Zischen. Man sucht jetzt diejenige Stelle, wo der Tropfen gerade noch sphärisch abrollt, und legt hierher das Präparat, läßt es 5—10—20 Sekunden, je nach der Dünne der Blutschicht, verweilen.

7. Manche Farblösungen enthalten die Farbe schon in der fixierenden Flüssigkeit, so die Jenner- und May-Grünwald-Lösungen in Methylalkohol, oder es werden die Tabletten der Farbstoffe (für Jenner- oder Giemsafärbung) in 10 ccm Methylalkohol gelöst.

Bei der heute gebräuchlichsten kombinierten Pappenheimschen Färbung mit Jenner- und dann Giemsalösung wird die Fixation mit der Jennerlösung vorgenommen.

8. Fixation mit Osmium siehe die Agar-Osmium-Methode von Weidenreich (S. 15) und die Methoden von Schridde (S. 19) und von Freifeld (S. 19) zur Darstellung der Chondriokonten.

Wenn auch die Osmiummethode für die Darstellung gewisser Zellbestandteile Vorzügliches leistet, so eignen sich osmierte Präparate nach Giemsas Ausspruch wenig zur Darstellung der Giemsafärbungen. Die schwierige Färbbarkeit hebt auch Heidenhain hervor.

9. Marchand (Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 8) bringt die *feuchten* Abstriche vor Antrocknen sofort in Fixationsflüssigkeit und verwendet die in der Histologie üblichen Fixationen in Zenker, Formol, Alkohol usw. Auch die weitere Behandlung wird nach den Prinzipien der Histologie vorgenommen: Auswaschen, Färben, Entwässerung in Alkohol, Karbol-xylol, Xylol, Kanadabalsam.

10. Heidenhain hat für die Darstellung der Zentriolen mit Eisenhämatoxylin die Sublimatfixation eingeführt (Plasma und Zelle, Jena 1907).

11. Weidenreich rät zur Fixation der feuchten Ausstriche mit Osmium. Er bringt die gereinigten Objektträger für 1 Min. auf eine Glasschale, in die man einige Kubikzentimeter einer 1 proz. Osmiumsäurelösung gegeben hat. Dann Ausstreichen des Bluttropfens auf der den Dämpfen ausgesetzten Seite des Objektträgers, den man jetzt für 20 Sek. wieder in die Schale zurückbringt und den Dämpfen zur Fixation aussetzt.

Zur besseren Darstellung der Kernstruktur kann man der Osmiumsäure Eisessig (höchstens 2 Tropfen auf 1 ccm) zusetzen.

12. Von Szécsi ist Lucidol (Verein. Chem. Werke Charlottenburg) als neues gutes Fixiermittel empfohlen. Nach Langeron (Soc. biol. 1914) macht es auch alte Präparate wieder zur Färbung geeignet.

Die Färbungen.

Die Zahl der Färbungen ist Legion; aber eine einzige, die *Giemsafärbung*, besonders in ihrer von *Pappenheim ausgebildeten Kombination* mit Jenner-(May-Grünwald-) Färbung, *überragt alle* andern so sehr in der Differenzierung, daß seit einer Reihe von Jahren nahezu überall nur noch diese Färbung vorgenommen wird und höchstens für seltene Spezialfragen noch eine andere Methode in Frage kommt.

Ich kann daher in dieser 4. Aufl. das Kapitel der Färbungen kurz behandeln und verweise für weitere Methoden auf die 2 Aufl. meines Lehrbuches.

So prachtvoll die heutigen Färbungsmethoden die Blutzellen in strahlenden Farben zur Darstellung bringen, so muß doch vor einseitiger Überschätzung der Bedeutung tinktorieller Methoden gewarnt werden. Manche Entscheidungen über Verwandtschaft der Zellen, über Abstammung, Entwicklung, Reifung, über das Wesen gewisser Veränderungen können aus biologischen Untersuchungen viel sicherer gewonnen werden. Die gleiche Farbenreaktion spricht an sich niemals für volle Wesensgleichheit und hat nicht selten in unseren Argumentationen nur so lange Wert, bis neue Färbungen doch Differenzen ergeben.

Die Hämatologie ist reich an Irrtümern, die aus der Überschätzung kleiner Farbunterschiede oder auch des übereinstimmenden färberischen Verhaltens gewisser Zellteile entstanden sind. Weil die zur Erörterung stehenden Fragen gewöhnlich biologischer Natur sind, so hat die Farbenreaktion stets nur den Wert eines Argumentes, neben dem viele andere biologische Ergebnisse mitberücksichtigt werden müssen.

Gerade weil die Färbungen nicht ausschließlich chemisch bedingt sind, sondern von physikalischen Momenten stark mitbeeinflußt werden, so ist größte Vorsicht bei allen Deutungen angezeigt.

Ich habe auch immer betont, daß die bei den Färbungen zum Ausdruck kommende chemische Reaktion nur eine kleine Nebenfrage berührt, nämlich die, ob saure, neutrale oder basische Reaktion vorliegt.

Die Farbenreaktion enthüllt uns also nie die chemische Struktur der Gebilde. Das sollte gewiß von vornherein zu größter Zurückhaltung zwingen, weil das Problem chemisch gleichsam an der Oberfläche haften bleibt und nicht in das Wesen der Dinge eindringt.

Die Herstellung guter Farbstoffe ist ungemein schwer. Die Reinheit, die so wichtig ist, kann nur durch mehrfaches Umkristallisieren erzwungen werden. Man lasse sich daher niemals darauf ein, Farbstoffe vom Chemiker oder gar vom Apotheker herstellen zu lassen. So färbten mir solche Triazidlösungen nicht einmal am ersten Tage

genügend und waren schon nach 8 Tagen völlig verdorben. Nur der Großbetrieb kann hier Garantie geben.

Ich empfehle daher, alle *Farbstoffe* von *Dr. Hollborn in Leipzig* oder *Ciba, Basel*, kommen zu lassen.

Übersicht über die geeignetsten Färbungen für spezielle Zwecke:

1. Am meisten Einzelheiten gleichzeitig (panoptische Färbung) gibt	kombinierte Giemsa nach Pappenheim.
2. Darstellung reifer neutrophiler Granula . .	Triazid, kombin. Giemsa-Jenner.
3. Jugendliche neutrophile Granulation mit erheblicher basophiler Jugendquote . . .	kombin. Giemsafärbung, reine Giemsa - Jenner-Färbung.
4. Für eosinophile Granulation	Magdalafärbung am besten. Jenner. Giemsa weniger schön, besser i. Kombination
5. Mastzellenfärbung	Dahlia, Methylenblaujod, Jenner, Leishman.
6. Für Myelozyten	Giemsa, komb. Giemsa, Triazid, Jenner.
7. Für Myeloblasten	Giemsa oder deren Kombinationen mit Jenner oder Panchrom.
8. Für „Azurgranulation" der Lymphozyten .	nur Giemsa und Leishman.
9. Für Altmann-Schriddesche Lymphozytengranulation	Altmann-Schriddesche Färbung. Freifeldsche Färbung.
10. Monozyten	reine Giemsa noch besser als komb. Giemsa. Dünner Ausstrich nötig.
11. Für Plasmazellen	Giemsa, Hämatoxylin, Karbol-Methylgrün-Pyronin.
12. Für Polychromasie	Methylenblaufärbung noch besser als Giemsa, Jenner und Triazid.
13. Für basophile Punktierung der roten Blutkörperchen	reine Methylenblaufärbung noch besser als Giemsa und Jenner.
14. Vital granuläre Erythrozyten	Vitalfärbung.
15. Für Ringkörper und kleine Chromatinkörnchen in roten Blutkörperchen	ausschließlich Giemsa und komb. Giemsa, lange Färbungsdauer, sehr dünne Ausstriche.
16. Für azidophile Fleckung der Erythrozyten .	Freifeldsche Färbung.
17. Für Kernstruktur	komb. Giemsa, Hämatoxylin.
18. Für Nukleolen	Vitalfärbung, Giemsa, kombin. Giemsa, Pyronin-Methylgrün, Methylenblau.

19. Für Oxychromatinstruktur	Freifeldsche Färbung.
20. Für Zentrosomen	WeidenreichscheFixation u. Giemsa. Freifeldsche Färbg.
21. Für Blutplättchen	Giemsa und Deetjensche Methode.
22. Für Fibrin- und Blutstäubchen	Nativpräparat.
23. Für Parasiten	Giemsa; Anreicherung nach Stäubli (Kap. Trichinosis).
24. Degeneration (toxische) an Kern und Protoplasma	kombin. Giemsa.

Vornahme der Färbungen.

1. Deckglasausstrich mit Strichseite nach unten in ein Uhrschälchen oder ein Blockglas legen.

2. Zufließenlassen der Farblösung von der Seite her, so daß das Präparat schwimmt und alle eventuellen Niederschläge zu Boden sinken.

3. Nach Ablauf der Färbezeit Deckgläschen mit Pinzette wegnehmen. *Kräftige* Wasserspülung mit Aq. dest.

4. Trocknen zwischen *glattem* Fließpapier unter mehrmaligem Wechseln der Lage des Deckgläschens. Weitertrocknen an der Luft.

5. Einbetten in *neutralen* Kanadabalsam (Firma Dr. K. Hollborn, Leipzig).

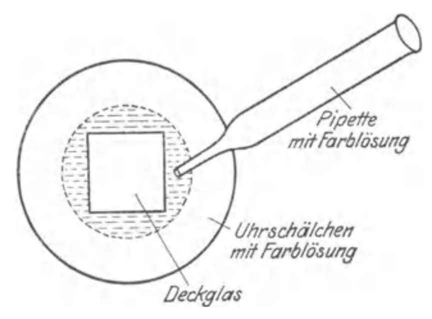


Abb. 3.

Das ist unerläßlich, wenn man die Präparate lange Zeit, evtl. jahrelang, in guter Färbung konservieren will. Der gewöhnliche Balsam enthält Säure, die meist bald die Präparate entfärbt.

Giemsafärbungen.

Erklärungen und Abbildungen Taf. I—VII; IX—XXV.

1. Kombinierte Giemsafärbung.

Dies ist die beste, allen anderen überlegene Färbung der Gegenwart.

Die Lösung enthält Methylenazur neben Eosin und Methylenblau in Glyzerin und Methylalkohol gelöst.

1. Herstellung einer verdünnten Giemsalösung; 15—16 Tropfen der käuflichen Lösung auf einen kleinen Meßzylinder von 10 ccm Aq. dest.

2. Präparat wird mit der käuflichen Lösung von eosinsaurem Methylenblau (= Jennerlösung, = May-Grünwald-Lösung) unterschichtet. Dauer 3 Min. (ältere Präparate, mehr als 24 Stunden alt, 2 Min.).

Der Methylalkohol der Farblösung nimmt die Fixation vor.

3. Zufließenlassen von Aq. dest. in abgemessener, genau gleicher Menge wie eosinsaures Methylenblau.

Zuwarten 1 Min. Jetzt tritt die Färbung ein.

4. Mit Pinzette Abheben des Deckgläschens und Auf-die-Kante-Stellen über Fließpapier. Dadurch Abfließen der überschüssigen Farblösung. Jetzt Abwischen der allfällig auf die nicht bestrichene Seite gekommenen Farblösung.

5. Präparat mit bestrichener Seite nach unten wird mit der unter 1 hergestellten Giemsalösung unterschichtet. Färbedauer 10—12 Min.
6. Kräftiges Abspülen mit Wasserstrahl (Aq. dest. oder Brunnenwasser).
7. Trocknen zwischen Fließpapier und an der Luft.
(8. Kontrolle der Färbung [schwache Vergrößerung] auf gute Kernfärbung.)
9. Neutraler Kanadabalsam.

2. Einfache Giemsafärbung.

1. Fixation mit abs. Methylalkohol 3 Min. in Blockschälchen, das gut zugedeckt wird (Vermeidung von Verdunstung); 2 Min. bei über 24 Stunden alten Ausstrichen.
2. Färbung wie oben unter 5.
3. Alles wie oben unter 6., 7., 8., 9.

Zur Färbung besonderer Gebilde (Spirochaeta pallida, Trypanosomen, Kapseln der Malariahalbmonde) setzt man zu 10 ccm der nach 2. verdünnten Farblösung 1—2 Tropfen einer 1proz. Kaliumkarbonatlösung zu.

Fehlermöglichkeiten bei der Färbung.

1. Die Schicht geht weg: ungenügende Fixation.
2. Die Kernstruktur ist plump: Färbung nach Giemsa war zu lange.
3. Das Präparat ist blau: Abspülung zu gering.
4. Das Präparat ist rot: Säure in den Schalen oder unrichtige Giemsamischung.
5. Kernfärbung sehr schwach: Giemsa zu kurz.
6. Präparat rot, Kerne nicht gefärbt: Säureeinwirkung oder unwichtige Giemsamischung.
7. Jede Färbung ungenügend: schlechte Giemsalösung, die Niederschläge ausfallen läßt, oder unreines Wasser (immer Aq. dest.!) benützt. Neuere Farblösungen geben oft fast sofort Niederschläge, färben aber doch gut. Säure, selbst in minimaler Menge, z. B. zur Reinigung der Blockgläschen oder Schalen verwendet, vernichtet den Giemsaeffekt und zerstört das Methylenazur. Jetzt müssen alle Schalen in stark verdünnte Lauge gebracht und nachher vielfach mit destilliertem Wasser ausgewaschen werden.

Ergebnisse der Färbungen.

Die *Kerne* erscheinen in dünnen Ausstrichen rot, in dickeren Partien aber bläulich; auch pyknotische Kerne sind oft blau. Die Kernstruktur ist deutlich erkennbar und erlaubt, jungkernige, feinstruktuierte von altkernigen Zellen mit dickerem Basichromatinnetzwerk zu trennen.

Nukleolen können oft aufs schönste wahrgenommen werden: Taf. I, Zellen 9—11; III, Zellen 6—7; IV, Zellen 17, 20; X, Zellen 1, 2; XI, Zellen 1—12, 15, 16; XII, 1—3; XIII, 1—4, 10—14; XIV, fast in allen Zellen; XVI, XXIV und XXV.

Die *neutrophile Granulation* erscheint violettrot, in jungen Zellen dunkel purpurviolett (Taf. XI, XIV, XXIV), manchmal rotbräunlich und ist dann halbreif (Taf. XI, Zellen 12, 13 und 14; XIV, Zellen 11 und 12; XXIV), die *eosinophile* rot bis rotbraun bis matt rotbraun. Hellere rote Farbentöne bekommt man bei baldiger Färbung, z. B. innerhalb der ersten 24 Stunden nach Herstellung der Ausstriche. An späteren Tagen bekommt man mehr matt braunrote Tinktion, die an Schönheit viel zu wünschen übrig läßt.

In den *Mastzellen* färben sich die durch das Wasser nicht zerstörten Granula violett malvenfarben (Taf. III, Zelle 25).

Die *unreife azidophile* (Taf. XI, Zellen 22 und 25; XIV, Zellen 21 und 22) und die *unreife Mastzellengranulation* (Taf. XI, Zelle 19) färbt sich bläulich bis tiefblau, hat also noch rein basophilen Charakter.

In den *Lymphozyten* beobachtet man in einem Teil dieser Zellen meistens eine spärliche grobe, hell leuchtendrote „Azurgranulation" (Taf. III, Zellen 4 und 7), seltener eine feine und dann etwas zahlreichere Körnelung (Taf. III, Zelle 5).

Die *Monozyten* (Taf. IV, X, Zellen 6—11, 13) haben in etwas dickeren Ausstrichen und bei wenig langer Färbung eine bläuliche Protoplasmafärbung mit mehr oder weniger zahlreichen, sehr feinen rotgefärbten Granula. In dünnen und etwas länger gefärbten Ausstrichen tritt die bläuliche Protoplasmafärbung zurück, erscheint nur noch matt schieferfarben, düster graublau und ist oft fast vollkommen überlagert von einer das ganze Protoplasma ausfüllenden, sehr feinen Granulation, die alsdann in gleicher Menge in jeder Zelle dieser Art nachweisbar ist.

Die *Myelozyten* zeigen je nach ihrer Reifung blaues, fast ungefärbtes Protoplasma und unreife, dunkel purpurfarbene oder reife mehr bräunliche Granula.

Bei Färbungen an etwas dickeren Ausstrichen versagt die Granulation der Myelozyten fast ganz oder ganz, und es sprechen Unerfahrene solche Zellen für große Lymphozyten oder Myeloblasten an. Die Durchsicht gut gefärbter dünner Stellen klärt aber sofort auf.

In den *roten Blutkörperchen* wird die Polychromasie deutlich durch eine mehr oder weniger starke Tendenz zur Blaufärbung (Taf. I, II, Zellen 5, 7—9, 17—20, 24, 25; XVI, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV). Die basophile Punktierung (Taf. II, Zellen 3, 13—14, 17—24) hebt sich sehr gut ab, sie erscheint blau, aber bei schweren Anämien in ganz dünnen Ausstrichen rot (3. Aufl. Taf. III, Zellen 30 und 31), oder man beobachtet eine Mischung roter und blauer basophiler Punktierung (3. Aufl. Taf. III, Zelle 24; Taf. II, Zelle 4).

Kernpartikelchen nehmen einen intensiv roten Farbenton an. Leuchtend rot erscheinen gewöhnlich in der Peripherie gelegene sehr kleine Chromatinkörnchen (Taf. II, Zelle 12); recht oft hebt sich in der Mitte der polychromatischen Zellen ein einzelnes rotes Korn heraus (Howell-Jolly-Körper bzw. dessen Rest, Taf. I, Zellen 4, 6, 7; II, Zellen 7—11, 19, 20).

Aufs schönste werden die *Ringkörper* rot (Taf. II, Zellen 13—16), mitunter auch bläulich dargestellt. Für die Erzielung der Ringkörperfärbung und der roten basophilen Punktierung muß die Färbung sehr lange, bis zu $^1/_2$—1 Stunde andauern und an sehr dünnen Ausstrichen vorgenommen werden.

Auch die Punktierung der von dem Tertianparasiten der Malaria befallenen roten Blutkörperchen fällt rot aus.

Die *Blutplättchen* zeigen eine periphere, mehr oder weniger bläuliche Schicht und eine zentrale mit roten Chromatinkörnchen.

Modifikationen der Giemsafärbung:

Agar-Osmium-Methode für Giemsafärbung nach Weidenreich (Arch. f. mikr. Anat. **72**, 1908; s. 2. Aufl. dieses Lehrbuchs).

Feuchtfärbung nach Giemsa: Dtsch. med. Wochenschr. 1909, 1751; s. 2. Aufl.

Panchromfärbung nach Pappenheim: Fol. haematol. XI, 194; s. 2. Aufl. — Die Färbung erfolgt völlig wie die Giemsafärbung.

Färbung mit Kardosmischung: Fol. haematol. XII, 39) von Hollborn.

Leishmanfärbung: Brit. med. journ. 1901, Sept. 1921; s. 2. Aufl.

Färbung mit eoinsaurem Methylenblau (Jenner und May-Grünwald).

Abbildung Taf. VIII, Zellen 13—21; Taf. IX, Zelle 4.

Jenner (1899 Lancet) hat zuerst die chemische Verbindung Eosin-Methylenblau als färbendes Prinzip in Anwendung gebracht, und in ganz ähnlicher Weise nachher auch May und Grünwald (1902). Bei den heutigen von Großbetrieben erhältlichen Jenner-

und May-Grünwald-Lösungen handelt es sich um absolut dasselbe Präparat: eosinsaures Methylenblau, gelöst in reinem (azetonfreiem) Methylalkohol.

Die Firma Hollborn, Leipzig, hat auch Tabletten des Farbstoffes in den Handel gebracht, die in 10 ccm Methylalkohol gelöst werden, so daß man sich die Lösung selber herstellen kann.

Haupterfordernis für das Gelingen der Färbung ist Verwendung möglichst frischer, eben lufttrockener und möglichst dünner Ausstrichpräparate.

1. Fixation: Unterschichten der Deckgläschen mit der Farblösung, z. B. 0,5 ccm, 2—3 Minuten, nicht länger.

2. Färbung: Verdünnung der Farblösung mit ebensoviel Aq. dest., als vorher reine Farblösung zugesetzt war. Färbedauer 5—10—15 Min.

Nach Zusetzen des destillierten Wassers (Unterschichtung mit Pipette) sorgt man für eine gute Mischung der Farblösung und des Wassers, indem man mit der Pipette mehrmals aufsaugt und wieder ausbläst; dabei bleibt das Deckgläschen auf der Mischung schwimmend.

3. Ganz kurzes Eintauchen des Präparates in ein Glas mit gewöhnlichem Wasser, oder gründliches Abspülen mit destilliertem Wasser, bis das Präparat rosafarben aussieht. Von vielen wird 1—2 Tropfen Essigsäure auf 1 l Wasser zur Differenzierung zugefügt.

Das Abspülen darf nur ganz kurze Zeit erfolgen, weil sonst die Färbung der Kerne oder der Granulationen leidet. Man tut daher am besten, nur kurz einmal das Präparat in Wasser einzutauchen und sofort wieder herauszunehmen.

4. Weitere Behandlung wie immer.

Vorschrift für ältere oder schwer färbbare Ausstriche.

1. Fixation in abs. Äthyl- oder Methylalkohol 10—20 und mehr Minuten.

2. Unterschichten oder Übergießen mit einem frisch hergestellten Gemisch von 1 Teil Farblösung und 2 Teilen Aq. dest. — Färbedauer 5—15 Min. — 3. und 4. wie oben.

Diese Färbungen (s. Taf. VIII und Erklärungen zu den Zellen 13—21) zeichnen sich aus durch gute Darstellung der Kerne, durch vorzügliche (metachromatische) violette Färbung der Mastzellengranulation, durch sehr gute Darstellung der eosinophilen Granula und durch gute Färbung der reifen neutrophilen Körnelung. Nicht, oder nur selten durch Azurbeimischung, gefärbt wird die Azurgranulation der Lymphozyten; nicht genügend deutlich und zuweilen nicht sichtbar bleibt die jugendliche neutrophile Granulation und die Körnelung der Monozyten, indem bei den letzteren die starke Blaufärbung des Protoplasmas ganz dominiert; überhaupt wird die neutrophile Granulation doch nicht mit dieser Sicherheit wie etwa bei Triazid- oder Giemsafärbung dargestellt. Ganz unmöglich fällt die Trennung mancher Lymphozyten von Monozyten, und dies *ist ein schwerer Nachteil dieser Färbung.*

Bei den roten Blutkörperchen kommt die Polychromasie und die basophile Punktierung sehr gut zum Vorschein, Ringkörper und Chromatinpartikelchen dagegen werden nicht gefärbt.

Die Jennerfärbung wird in verschiedenen Modifikationen vorgenommen (Assmann, Inaug.-Diss. Leipzig 1908):

1. Übergießt die Objektträgerausstriche des eben lufttrockenen Präparates mit 40 Tropfen der Lösung in Petrischalen für $^1/_2$ Min.

2. Zusatz von 20 ccm Aq. dest. + 5 Tropfen 1 prom. Kaliumkarbonatlösung 1 Min.

3. Abspülen in Aq. dest.

Klein, Fol. haematol. X, 1910, sucht eine distinkte Kernfärbung mit besonderer Modifikation zu erreichen (s. 3. Aufl., S. 19).

Eosin-Hämatoxylin-Färbungen.

Abbildungen und Erklärungen Taf. VIII, Zellen 34—42, Taf. IX, Zellen 11—14.

Die reine Hämatoxylinfärbung hat keinerlei Vorzug. Man wendet daher besser die sukzedane Eosin-Hämatoxylin-Doppelfärbung an.

Hämatoxylin an sich ist schwach sauer; enthält aber die Lösung einen Überschuß von Alaun als Beize, so hat das Hämatoxylin jetzt gegenüber den Kernen stark basische Eigenschaft und gibt die ausgezeichnetste Kernfärbung.

Als besonders geeignet empfehle ich die Färbung mit Delafieldschem Hämatoxylin (Lösung vor Gebrauch filtrieren!).

1. Fixation in Methylalkohol 3—5 Min.

2. Das Deckgläschen wird herausgenommen und mit $^1/_2$ proz. alkoholischer Eosinlösung unterschichtet. Färbedauer 3—5 Min.

3. Wasserspülung; sehr gutes Trocknen, erst zwischen Fließpapier, dann in der Nähe der Flamme.

4. Unterschichten mit Delafieldschem Hämatoxylin, 3—5 Min.

Wenn die Hämatoxylinlösungen älter sind, muß die verwendete Farblösung mehrmals filtriert werden; bei frischen Lösungen ist das nicht nötig, namentlich nicht bei der Methodik des Unterschichtens.

5. Abspülen, Trocknen, Einbetten.

Die neutrophilen Granulationen sind zerstört, sehr gut gefärbt sind die eosinophilen besonders schön sind alle Kernstrukturen zur Darstellung gebracht. Die Färbung eignet sich besonders für Lymphozyten und lymphatische Leukämien, ebenso für Myeloblasten, für die Kernstruktur und sehr gut wird auch das Protoplasmaretikulum der Zellen dargestellt.

Triazidfärbung.

Erklärungen und Abbildungen Taf. VIII, Zellen 1—12.

Das Ehrlichsche Triazid enthält in Lösung Methylgrün, dessen 3 basische Gruppen (daher der Name Triazidlösung) mit den beiden sauren Farbstoffen Orange G. und Säurefuchsin gesättigt sind. Es entsteht dadurch eine neutrale Verbindung und die Möglichkeit, neutrophile Granula in vorzüglicher und sicherer Weise darzustellen. Der neutrale Farbstoff ist erst im Überschuß einer sauren Verbindung löslich; bei Ehrlichs Triazid ist der neutrale Farbstoff in Säurefuchsin gelöst.

1. Fixation: Weitaus am besten Hitzefixation der lufttrockenen Präparate, und besser erst einige Stunden, z. B. 24 Stunden nach Herstellung der Ausstriche, nicht sofort nach dem Lufttrockenwerden. Sahli empfiehlt auch Fixation in abs. Methylalkohol während 5 Min. bis zu einigen Stunden in gut verschlossenem Gefäß unter wiederholter Erneuerung des Methylalkohols.

2. Unterschichtung mit Triazid. Die Lösung wird mit der Pipette aus der Flasche entnommen, weil die Flasche stets sorgfältig vor Schütteln bewahrt werden muß. — Färbedauer 5 Min.

3. Sorgfältiges Abwaschen in Wasser unter dem Wasserstrahl, bis das Präparat keine Farbe mehr abgibt.

4. Trocknen, Einbetten.

Die Triazidfärbung ist die beste Methode der Darstellung für die neutrophile Granulation, namentlich für die reife neutrophile Granulation. Ganz feine neutrophile Körnchen, wie sie sich in Vorstufen von Myelozyten und als spezifisch verschiedene Gebilde in Monozyten finden, heben sich vielfach nicht deutlich ab, weil der Kontrast fehlt und das Protoplasma einen gleichmäßig rötlichen Farbenton angenommen hat.

Zur Kontrolle der Giemsafärbungen, besonders bei Leukämien, ist die Triazidfärbung anzuraten.

Ergebnisse: Die Zellkerne sind grünlich-bläulich, Kernstruktur ganz undeutlich, ein schwerer Mangel der Färbung! Oft zeigen sich auf den Kernen einzelne schwärzliche Niederschläge. Die feinen neutrophilen Granula sind violettrot, die groben eosinophilen leuchtend rot. Das Protoplasma der Lymphozyten und Monozyten ist ungefärbt oder schwach rosa. Die roten Blutkörperchen erscheinen rot-orange. Die Polychromasie ist wenigstens bei stärkeren Graden durch ihre tief rotviolette Färbung leicht erkennbar. Gar nicht gefärbt werden die Mastzellengranulationen, von denen man nur ab und zu einzelne schwärzliche Flecken noch bemerken kann. Nicht gefärbt werden ferner basophile Punktierung, Azurgranulation der Lymphozyten, Ringkörper und feinste Chromatinpartikelchen.

Man kann auf die Triazidfärbung noch eine Methylenblaufärbung folgen lassen, wodurch die Kernstrukturen deutlicher werden, und benutzt am besten eine $^1/_4$ proz. wässerige Methylenblaulösung zur kurzen Nachfärbung.

Reine Methylenblaufärbungen.

Abbildungen Taf. VIII, Zellen 22—33.

Man verwendet Methylenblau medicinale purissimum Höchst, Methylenblau rectificatum Ehrlich oder Methylenblau (B. pat. Dr. Hollborn) und benutzt davon 1 proz. bis $^1/_4$ proz. wässerige Lösungen oder auch sog. Löfflersches alkalisches Methylenblau oder Mansonsche Boraxmethylenblaulösung.

1. Fixation: Methyl-, Äthylalkohol und Hitze besonders zu empfehlen.
2. Färbedauer: je nach der Färbekraft der Lösung wenige, z. B. 5 Sek. bis 20 und mehr. Die Lösungen sind, je nach Alter und Beimischungen, außerordentlich verschieden kräftig und müssen ausprobiert werden.
3. Tüchtige Wasserspülung.
4. Trocknen und Einbetten.

Manche Methylenblaulösungen nehmen mitunter einen violetten Farbenton an und sind für die Färbungen nicht mehr zu verwenden.

Die reine Methylenblaufärbung ist besonders empfehlenswert für eine gute Darstellung der Zellkerne, in denen sich oft auch die Nukleolen deutlich abheben, ferner für die Darstellung des basophilen Protoplasmaretikulums. Besonders geeignet ist diese Färbung für die Darstellung selbst der leichtesten Grade von Polychromasie und für eine sehr distinkte Färbung der basophilen Punktierung in den roten Blutkörperchen. — Gut erkennbar sind auch die Plasmazellen durch die intensive Blaufärbung des Protoplasmas, in dem mehr oder weniger zahlreiche Vakuolen vorhanden sind.

Die normalen roten Blutkörperchen färben sich leicht gelblich-grünlich, die polychromatischen tiefblau-hellblau, je nach der Stärke der Polychromasie.

Von den Leukozytengranula tingieren sich nur die Mastzellen blauviolett, sind aber meist nicht erhalten, weil wasserlöslich.

Reine Methylenblaufärbungen sind ferner vorzüglich geeignet zum Nachweis des basophilen Protoplasmaretikulums der Leukozyten. Alsdann erhitzt man die Präparate bei der Fixation noch stärker als gewöhnlich. An manchen Zellen verliert jetzt der Kern seine Basophilie, ganz besonders der Lymphozytenkern (Taf. VIII, Zellen 23—25) und erscheint nahezu oder völlig ungefärbt. Sein Kernkörperchen tritt aber mit deutlicher Wand hervor, ebenso das Protoplasmanetzwerk, dessen Knotenpunkte fast wie Granula erscheinen. Man überzeugt sich mit guter Immersion indessen leicht, daß keine Granulation vorliegt. Auch Monozyten, Myelozyten, Myeloblasten und jugendliche polymorphkernige Zellen zeigen das Protoplasmaretikulum.

Karbolpyronin-Methylgrün-Färbung (Pappenheim-Unna).

(Pappenheim, Fol. haematol. 4. Supl. 320, Fol. haematol. 6, 51 und 7, Arch. 572.)

Abbildung siehe 3. Aufl. und Taf. IX, Zellen 15—18.

Sie enthält in Lösung 2 basische Körper; Pyronin färbt die basophilen Substanzen intensiv rot. Methylgrün färbt in spezifischer Weise (?) das Kernchromatin (Pappenheim).

1. Hitzefixation oder andere Fixationen.
2. Färbung 5—10 Min. (Ferrata färbt nur 30 Sek.).
3. Tüchtiges Abwaschen mit gewöhnlichem Wasser, Trocknen, Einbetten.

Besonders gut ist das Lymphozytenprotoplasma intensiv leuchtend rot gefärbt (Taf. IX, Zelle 15), ebenso das tief basophile Protoplasma der Plasmazellen (Taf. IX, Zellen 16—18) und die stärkeren Grade der Polychromasie. Die Lymphozytenkerne sind blaugrünlich, die Leukozytenkerne mehr violett, besonders auch diejenigen der Plasmazellen. Die Färbung beweist zwar keineswegs die Lymphozytennatur einer Zelle; aber sicher ist ein Gebilde kein Lymphozyt, dessen Protoplasma nicht leuchtend rot sich tingiert (Naegeli). Dieser negative Nachweis ist nicht selten recht wertvoll. Besonders gut werden die *Nukleolen*, z. B. in den Lymphozyten, gefärbt, indem sie sich rot aus dem blauen Kerne herausheben. Für die Nukleolenfärbung empfiehlt Butterfield Fixation 1 Min. auf der Kupferplatte, Färbung mit den sehr verschiedenen Lösungen 10 Min. bis 24 Stunden.

Dahliafärbung für basophile Granula nach Ehrlich.

Die Lösung (Hollborn, Leipzig) enthält Dahlia in alkoholischer Lösung.

1. Fixation. Hitze oder Methylalkohol.
2. Färbung 4—6 Stunden mit der Lösung.
3. Kurzes Abspülen in Wasser.
4. Entfärben in Alkohol, bis kein Farbstoff mehr abgeht.

Die Mastzellen sind violett granuliert.

Methylenblaujodfärbung nach Türk für Mastzellen (s. 2. Aufl.).

Methoden für die Färbung der Altmann-Schriddeschen Lymphozytengranula (Mitochondrien, Chondriokonten).

a) Nach Schridde (in: Naegeli, Ehrlichs Anämie, 2. Aufl., 1909, 70).

1. Ausbreiten des Blutes in dünner Schicht auf dem Objektträger.
2. Objektträger kommen sofort in Formol-Müller (1 : 9) für 1—2 Stunden.
3. Abspülen einige Minuten mit gewöhnlichem Wasser, dann mit Aq. dest.
4. Einlegen in 1 proz. Osmiumlösung $^1/_2$ Stunde unter Lichtabschluß.
5. Kurzes Abspülen.
6. Färbung mit Anilinwasser-Säurefuchsinlösung (100 ccm kalt gesättigt, filtrierte Lösung von Anilin in Aq. dest. + 20 g Säurefuchsin. Filtrieren).

Man bringt eine hohe Schicht der Lösung auf den Objektträger, erwärmt 5—6 mal über der Flamme, bis jedesmal kleine Dämpfe aufsteigen, und läßt zuletzt vollständig erkalten.

7. Nach Fortwischen der angetrockneten Farbstoffränder auf den Seiten des Objektträgers mit Fließpapier Differenzierung mit Pikrinsäurealkohol: 1 Teil gesättigte alkoholische Pikrinsäurelösung, 7 Teile 20 proz. Alkohol.

Mehrmaliges Auftropfen, bis das Präparat gelblich oder hellgelblich aussieht.

8. Kurzes Abspülen mit abs. Alkohol.
9. Toluol oder Xylol.
10. Einbetten in Kanadabalsam.

Die eosinophilen Granula sind schwarzrot, die neutrophilen und amphophilen blaß bräunlichrot, die basophilen farblos wie Vakuolen; die Lymphozyten haben perinukleäre, gelblich-karmoisinrote Körnchen oder Stäbchen.

Zweifellos sicherer ist die folgende unter meiner Leitung ausgearbeitete Methode:

b) Nach Freifeld (Inaug.-Diss. Zürich 1909, August, s. auch Klein, Fol. haematol. X, 1910):

1. Fixation der lufttrockenen Präparate in frischer 1 proz. Osmiumtetroxydlösung unter Luft- und Lichtabschluß, $^1/_2$—1 Stunde.
2. Kurzes Abspülen in Aq. dest.
3. Färbung 15—20 Min. mit Altmannscher Anilinwasser-Säurefuchsinlösung unter leichtem Erwärmen (keine Dampfbildung!) über einer kleinen Flamme (Spiritusflamme), indem das Präparat ca. 4—5 cm von der Flamme entfernt gehalten und etwa 5 mal langsam darüber hingezogen wird, dann Erkaltenlassen und nach dem Erkalten von neuem in gleicher Weise erwärmen. (Jede starke Erwärmung ist streng zu vermeiden.) Wiederholen der Prozedur während 15—20 Min. Die Erwärmung kann auch im Trockenschranke oder auf der Metallplatte vorgenommen werden.
4. Abspülen des vollständig abgekühlten Präparates tropfenweise mit Pikrinsäurelösung, bis die abfließende Flüssigkeit rein gelb und nicht mehr rötlich wird.
5. Kurzes Abspülen in abs. Alkohol.
6. Kurzes Hineinbringen in säurefreies Xylol.
7. Einbetten in neutralen Kanadabalsam.

Normale rote Blutkörperchen färben sich intensiv diffus rot; unter pathologischen und embryonalen Verhältnissen erscheinen rote Blutkörperchen mit blaßrotem bis fast ganz gelbem Protoplasma mit einer azidophilen roten Fleckung. Die Oxychromatinstruktur der Kerne färbt sich bräunlich-rötlich. Die Lymphozyten zeigen ungefärbtes Protoplasma, aber intensiv rotgefärbte punkt- bis stäbchenförmige, azidophile Schridde-Altmannsche Granula; der Lymphozytenkern ist leicht gelblich tingiert. Die neutrophilen Leukozyten zeigen diffus rötlichviolett gefärbtes Protoplasma; die Granula sind sehr fein rötlichbraun-violett. Zwischen den Einbuchtungen des Kerns ist das Zentrosom stark rotgefärbt. Die eosinophilen Leukozyten zeigen grobe rotviolette Granula, welche das ganze Protoplasma dicht ausfüllen. Die Mastzellen zeigen ungefärbte Granula (negative Granulafärbung), manchmal mit leichter roter Umwandlung (wohl Differenzierungsprodukt).

In den Monozyten sind die roten Stäbchen, Streifchen und Körnchen viel reichlicher und gleichmäßiger nachzuweisen, so daß eine leicht violette Farbentönung entsteht. In den Myeloblasten erscheinen eigenartige Strichelungen, Streifen und Schleifen, oft ähnlich den fuchsinophilen Granula der Lymphozyten, aber im Unterschied von den Lymphozyten ganz diffus im Protoplasma in großer Zahl und morphologisch verschieden (Abbildungen in Schridde-Naegeli).

c) Methode Butterfield, Heineke, Meyer und Merrian (Fol. haematol.. 1909, 328).

Färbungen an Organschnitten.

Für alle wissenschaftlichen Forschungen auf dem Gebiete der Blutkrankheiten und der Genese der Blutzellen nehmen heute die Schnittfärbungen eine wichtige Stelle ein, nachdem es gelungen ist, auch auf den Gebieten der Hämatologie eine gute Technik der Granulafärbung im Schnitte zu erzielen. Hier kann ich freilich nicht alle Methoden besprechen und verweise auf die „Hämatologische Technik“ von Schridde und Naegeli.

Zur Fixation der Gewebsteile sind für das Studium pathologisch-anatomischer Veränderungen Zenkersche Lösung, Müllerformol, 4proz. Formol allein, Sublimatalkohol, Zenkerformol und Alkohol am meisten in Gebrauch, während für embryologisches Material Maximow (Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **26**, 1909) Fixation nach Helly (Zenkerformol), dabei aber statt 5proz. Formol 10proz. empfiehlt und nachher Zelloidinschnitte vornimmt. Als Fixationsmittel hat sich auch Lucidol (Kahlbaum) sehr bewährt.

Dagegen hält Schridde (Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **27**, 1910) die Zenker-Hellysche Flüssigkeit für embryonales Gewebe für ungeeignet wegen Vakuolisierung des Protoplasmas und ungenügender Darstellung der Kernstruktur und auch die Zelloidinschnitte für Granulafärbung ungünstig; er empfiehlt für embryonales Material Müller 9: Formol 1 und nachher Paraffinschnitte. Ich muß in dieser Frage auf die Originalvorschriften hinweisen. Sehr wichtig ist, unter allen Umständen möglichst frisches Material, am besten lebenswarm, zu verwenden und sehr dünne Paraffinschnitte (unter 5 μ) herzustellen.

Mit älterem Leichenmaterial ist nie mehr eine gute Färbung möglich.

Besonders bewährte Verfahren für Schnittfärbungen sind die folgenden:

1. Für Triazidfärbungen:

Sternberg empfiehlt nach Alkoholfixation Giemsafärbung (0,5 Farblösung auf 20 ccm gekochtes Aq. dest.) — Färbung 24 Stunden — Abspülen in Wasser — kurze Differenzierung in $^1/_2$proz. Essigsäure, bis der Schnitt rötlich ist — Abwaschen in Wasser — kurze Differenzierung in Alkohol, wobei die Präparate wieder bläulich werden, dann Einbettung.

Fabian. Fixation in Orthscher Flüssigkeit (10 Teile Müllerscher Flüssigkeit + 1 Teil Formol) oder in Zenker, jedoch ohne Essigsäure, dafür mit Zusatz von 5proz. Formol (Hellys Gemisch). Färbung möglichst dünner Schnitte, ganz kurz, in verdünntem Triazid oder $^1/_4$—1 Min. in unverdünnter Lösung.

Abspülen kurz mit stark verdünnter Essigsäure (1 : 1000—1 : 3000).

Eintauchen in Wasser, dann Objektträger äußerst sorgfältig mit Tuch und Fließpapier abtrocknen.

Darauf Eintauchen in abs. Alkohol, bis die Schnitte bläulich oder blaugrün werden.

Aufhellung in säurefreiem Xylol.

Einbetten in säurefreiem Kanadabalsam.

Die roten Blutkörperchen sind orange, die Kerne dunkelgrün, nur diejenigen der großen Lymphoidzellen blaßgrün.

Fibrin rot, eosinophile Granula $\pm$ intensiv rot-braunrot, neutrophile Granula graublau-blaßviolett-braunviolett.

2. Für Färbungen mit eosinsaurem Methylenblau:

Zieler erhielt nur bei dünnsten Paraffinschnitten und peinlich genauer Innehaltung der Vorschriften gute Resultate. Er schlägt daher Jenner- oder May-Grünwaldfärbung vor. Zieler färbt mit der Lösung unverdünnt, 2—3 Min., wäscht in Aq. dest. bis zur ordentlichen Rotfärbung aus, trocknet zwischen Fließpapier, bringt die Präparate wie Schridde in säurefreies Azeton, wo noch einige blaue Wolken abgehen, dann Xylol und säurefreier Kanadabalsam.

Die Mastzellen sind tiefschwarz, eosinophile Granula rot, neutrophile rosarotviolett, Erythrozyten blaßgrün-tieforange, Kerne blau.

Assmann bringt folgende Methode in Vorschlag:

Die Gewebeschnitte dürfen 5 μ nicht überschreiten.

1. Übergießen mit 40 Tropfen Eosin-Methylenblau in methylalkoholischer Lösung (fertig von Hollborn zu beziehen). Färbedauer mehrere Stunden.

2. Übergießen mit 20 ccm Aq. dest., dem 5 Tropfen 1 prom. Essigsäurelösung zugesetzt worden ist. Färbedauer 15 Min.

3. Herausnehmen. Kurzes Abspülen in abs. Alkohol. Abspülen in Xylol. Einbetten in neutralen Kanadabalsam.

Der Alkohol muß streng wasserfrei sein und dazu einen Bodensatz von ausgeglühtem Kupfersulfat enthalten.

Statt 3 wird auch vorgeschlagen:

Einlegen in 20 ccm Aq. dest. + gleichfalls 5 Tropfen 1 proz. Essigsäure. Verweilen 15 Min.

Herausnehmen, sobald makroskopisch der rote Eosinton deutlich erkennbar wird. Abwaschen im Wasserstrahl mit Aq. dest. 1 Min.

4. Entwässern, Einbetten.

Butterfield: Fixation in 4 proz. Formol, 5 μ dicke Paraffinschnitte. Aufkleben, Entparaffinieren in Xylol. Alkohol. Aq. dest. Färbung auf Objektträger.

Bedecken mit dicker Schicht der Jennerlösung, 2—5 Min. Dann 3—5 Tropfen Aq. dest. der Farblösung zutropfen, leises Blasen, bis Methylalkohol und Wasser gleichmäßig gemischt sind.

Es entsteht ein feiner Niederschlag und die Oberfläche zeigt metallischen Glanz. So färbt man 5—10 Min. weiter.

Dann Abfließenlassen der Farbmischung.

Sorgfältiges Trocknen des Präparates mit Fließpapier.

Schnelle Entwässerung in abs. Alkohol 2—3 mal. Xylol. Neutraler Kanadabalsam.

Es sind die neutrophilen Granula staubartig rotviolett, die eosinophilen gröber und meist leuchtend rot, die Mastzellengranula schwarzblau.

Die Kerne sind tiefblau, das Lymphozytenplasma hellblau.

Die besten Präparate erhielt ich mit der Methode meines Mitarbeiters Fischer.

Fischersche Färbung. Fixation in Zenker, Zenker-Helly, Formol-Müller oder Flemming (dieses speziell für Mast- und Plasmazellenfärbung).

A. 1. Kernfärbung in Alaunkarmin 5—20 Min.
   2. Abspülen in Wasser und Differenzieren mit Salzsäure-Alkohol (4 Tropfen konz. HCl: 100 ccm 70 proz. Alkohol), bis das Protoplasma farblos erscheint.
   3. Auswässern in gewöhnlichem Wasser 5—15 Min.
   4. Abspülen in Aq. dest.

B. 1. Färbung in einer Mischung von 30 ccm Aq. dest., 7 Tropfen 1 proz. Essigsäure und 60 Tropfen May-Grünwaldschem Eosin-Methylenblau während 1—24 Stunden.
   2. Abspülen in Brunnenwasser und Differenzieren in 150 ccm Aq. dest. und 1—2 Tropfen Eisessig während einiger Sekunden bis Minuten, bis die Granula distinkt zum Vorschein kommen (Kontrolle unter dem Mikroskop!).
   3. Abspülen in Aq. dest.
   4. Abtrocknen des Objektträgers bis an den Rand des Schnittes und Absaugen des Wassers vom Schnitte mit Fließpapier.
   5. Schnelles Entwässern in abs. Alkohol eine bis mehrere Sekunden, je nach der Intensität der Methylenblaufärbung.
   6. Aufhellen in säurefreiem Xylol. Kanada.

Ist bei der Eosin-Methylenblaufärbung das Methylenblau zu stark in den Vordergrund getreten, so kann man das Präparat noch einige Minuten in 1 prom. wässeriger Eosinlösung nachfärben und dann evtl. noch in Essigsäure differenzieren.

Methode Ellermann.

1. Fixation der 2 mm dicken Schnitte 24 Stunden bei Zimmertemperatur in Sublimat 5,0, Kaliumbichromat 2,5, Natr. sulf. 1,0, Aq. dest. 100,0. Kurz vor Gebrauch $^1/_{10}$ Vol. Formalin zusetzen.
2. Wässern in fließendem Wasser 24 Stunden.
3. Alkoholreihe 70—99% Xylol, Paraffin, 5 μ Schnitte.

4. Schnitte mit Xylol, abs. Alkohol und Wasser behandelt. Abdrücken mit Fließpapier.

5. Vorfärbung mit Formol-Eosin 15 Min. (1 proz. wässerige Eosinlösung 5,0, Neutral-Formalin 0,25.

6. Aq. dest. 45° C, 2—4 Min.

7. Färbung mit 0,5 proz. Methylalkohol, eosinsaurer Methylenblaulösung + gleiche Teile Aq. dest., 30 Min.

8. Destilliertes Wasser 5—10 Min.

9. Differenzieren in 100 proz. Alkohol 2—4 Min.

10. Xylol, Dammarharz in Xylol.

3. Für Romanowskyfärbungen:

Giemsa (1910) empfiehlt besonders auch für Parasiten:

1. 5 mm dicke Organstücke werden mit Hornpinzette in Sublimat-Alkohol für mindestens 48 Stunden eingelegt. Schnitte von 4 μ.

2. Durchführen durch Alkoholreihe. Xylol. Einbetten in Paraffin.

3. Überführen durch Xylol, Alkoholreihen in Wasser.

4. Schnitte bleiben 10 Min. in Lösung von Jodkali 2,0, Aq. dest. 100,0, Lugolsche Lösung 3 ccm, oder in Lugolscher Lösung allein, oder in alkoholverdünnter Jodtinktur.

5. Kurzes Abwaschen mit Aq. dest.; dann 10 Min. in 5 proz. wässeriger Lösung von Natriumthiosulfat, darauf in Leitungswasser oder kurz in Aq. dest.

6. Giemsafärbung frisch, 3 Tropfen: 1—2 ccm Wasser, Färbung 2—12 Stunden und länger.

7. Abspülen in Aq. dest. und Hindurchführen durch Azeton-Xylolreihe (95 + 5; 70 + 30; 70 + 30; Xylol pur.), Zedernöl.

Schriddes Azur II.-Eosin-Azetonmethode. Fixation beliebig, z. B. Formol-Müller (Formol 40 proz. 1 Teil, Müller 9 Teile), Färbung Giemsalösung (2 Tropfen auf je 1 ccm Aq. dest.), 20 Minuten. Sorgfältiges Waschen. Trocknen mit Fließpapier; dann für 1 Min. in wasserfreies Aceton puriss. (Kahlbaum). Überführung in säurefreies Xylol oder Toluol. Neutraler Kanadabalsam. Aufbewahren im Dunkeln. In Azeton darf Entfärbung nicht eintreten, sonst ist Säure da.

Die neutrophilen Granula sind violettrot, die eosinophilen rot, Mastzellen dunkelblau, alle Kerne blau, Erythrocyten grasgrün. Bindegewebe blaßrötlich.

Pappenheim hat (Fol. haematol. **11**, 373 u. **12**, 178) eine kombinierte May-Giemsafärbung und eine Panchromfärbung für gute Kerndarstellung in Schnittpräparaten ausgearbeitet.

Literatur über Blutfärbungen, siehe auch viele Hinweise im Text.

Assmann, Münch. med. Wochenschr. 1906, 1350 u. Inaug.-Diss. Leipzig 1908. — Butterfield, Dtsch. Arch. **92**, 1908. — Downey u. Weidenreich, Arch. f. mikroskop. Anat. 80, 1912. — Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen. Berlin 1891; Die Anäme. Bd. 1, Nothnagelsche Sammlung. — Ellermann, Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **36**, 56. 1919. — Fabian, Zieglers Beitr. 1908, 51. — Gamma, Giemsaschnittfärbung. Wien. klin. Wochenschr. 1914, 1589. — Giemsa, Zentralbl. f. Bakteriol. **31**, 429; **32**, 307; **37**, 308; Dtsch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 26; 1909, 1751; 1910, Nr. 12. — Hauswald, Dtsch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 46 u. Fol. haematol. **3**, 1906, 344; **11**, 373; **12**, 178. — Jenner, Lancet 1899, I, 370. — Kiyono, Altmanngranulafärbung ohne Osmiumsäure. Zentralbl. f. Path. 1914, Nr. 11. — Klein, Polychromfärbung. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 46. — Laporte, Fortschritte d. Med. 1903, Nr. 11. — Leishman, Brit. med. Journ., 1901, 21. Sept.; Journ, of Hyg. **4**, 1904. — Maximow, Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **26**, 1909. — May, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 8. — May u. Grünwald, Zentralbl. f. inn. Med. 1902. — Michaelis, Zentralbl. f. Bakteriol. **29**, 1901; Einführung in die Farbstoffchemie. Berlin 1902. Karger. — Mosse, Ziegl. Zentralbl. 1905. — Nocht, Zentralbl. f. Bakteriol. **24** u. **25**; Enzyklopäd. d. mikr. Technik. 1903. — Pappenheim, Virchows Arch. **157**, 1899; Grundriß der Farbchemie. Berlin 1901; Festschr. f. Unna 1910; Fol. haematol. A. **13**, 1912, 339. Morpholog. Hämatologie Leipzig 1919. — Pröscher, Ziegl. Zentralbl. 1905, Nr. 21. — Reuter, Zentralbl. f. Bakteriol. 1901, Nr. 6. — Romanowsky, St. Petersb. med. Wochenschr. 1891. — Rubinstein, Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **14**, 1898. — Schridde, Giemsafärbung f. Gefrierschnitte. Ziegl. Zentralbl. 1912, 625; Münch. med.

Wochenschr. 1905, 1233; 1906, 160; Ziegl. Zentralbl. 1905, Nr. 19; Zentralbl. f. Physiol. **19**, 1905; Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **27**, 1910. — Schridde-Naegeli, Hämatolog. Technik, 2. Aufl. Jena 1921. — Sternberg, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1903; Zentralbl. f. Pathol. 1905, Nr. 8. — Szécsi, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, 1082 u. 1913, 1584. — Türk, Vorlesungen über klin. Hämatologie. Wien 1904—1912. — Weidenreich, Die Leukozyten u. verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911. — v. Willebrandt, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 4. — Zieler, Ziegl. Zentralbl. **17**, 1906. — Ziemann, Zentralbl. f. Bakteriol. **24**, 1898.

Färbungen in der Zählkammer.

Da bei der Herstellung von Ausstrichpräparaten häufig einzelne Zellen zerstört werden und auch die Leukozyten in nicht völlig tadellosen Präparaten sich oft etwas ungleich verteilen, so liegt es nahe, Färbungen in der Zählkammer selbst vorzunehmen. Diese Färbungen sind aber insofern unvollständig, als es bisher nie gelang, alle Leukozytenarten völlig differenziert und erkennbar darzustellen. Daher sind Ausstrichpräparate außerdem noch nötig. Gleichwohl ist eine Kammerfärbung wertvoll, da ihre Resultate für bestimmte Zwecke genauer und schneller erreichbar sind als die Ergebnisse der Ausstrichpräparate. Bedingung ist auch hier, daß mindestens 300 Leukozyten ausgezählt werden, damit der Zufall keine größere Rolle spielt.

Zuerst hat Zollikofer (Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. 1900) nach diesem Prinzip Färbungen vorgenommen. Er bezweckte namentlich eine Kammerfärbung der eosinophilen Zellen, um deren Zahl mit größerer Genauigkeit festzustellen. Seine Färbungsmethode (s. 2. Aufl.) ist später von Riebes modifiziert worden (s. 2. Aufl.).

Weit besser ist die folgende Färbung von Dunger (Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37) für eine rasche und zuverlässige Zählung der Eosinophilen:

1 proz. wässerige Eosinlösung		gut verkorkt,
Azeton	ad 10,0	lange haltbar.
Aq. dest.	āā 100,0	

Die Eosinophilen sind durch die glänzend rotgefärbten Körner auffallend.

Dunzelt (Münch. med. Wochenschr. 1913, 2616), Lenzmann (Med. Klinik 1913, 587), van Walsem, Schüffner (Münch. med. Wochenschr. 1911, 1451) haben weitere Methoden zur Kammerfärbung und Differenzierung aller Leukozytenarten angegeben.

Es muß aber stets betont werden, daß eine Scheidung der Leukozyten schon in guten Ausstrichen in bezug auf einzelne Zellen Schwierigkeiten für den nicht völlig Geübten bereitet, und daß daher eine sichere Erkennung einzelner Leukozytenarten in der Kammer stets unmöglich ist und damit die ganze Methode nur ein Notbehelf sein kann.

Am besten empfiehlt sich die kleine Modifikation von Türk, bei der Leukozytenzählung 1% und nicht $^1/_3$% Essigsäure zu gebrauchen und Gentianaviolett zuzusetzen.

Acidi acetici glacial.	3,0
Aq. dest.	300,0
1 proz. wässerige Gentianaviolettlösung	3,0

Damit erzielt man nicht allein eine deutliche Darstellung der Leukozyten zur Zählung in der Kammer, sondern auch schon eine weitgehende Differenzierung. Ich kann nach jahrelangem Gebrauche dieser Methode und nach Benutzung ganz ähnlicher Lösungen schon vor der Türkschen Publikation diese Technik aufs beste empfehlen. Man erkennt die Leukozytenkerne aufs deutlichste, und bei guter Beleuchtung unterscheidet man

die Lymphozyten an ihrem kleinen runden oder leicht eingekerbten Kerne und ihrem schmalen Protoplasma;

die polymorphkernigen Leukozyten an den Kernen, leider können aber eosinophile und neutrophile Granula nicht getrennt werden;

die Mastzellen erscheinen als violettblaue Kugeln, ohne daß man gewöhnlich noch den Kern zu erkennen vermöchte;

die Monozyten haben großes Protoplasma, blasse und wenig scharf abgesetzte Kerne; eine sichere Trennung von größeren Lymphozyten und Myeloblasten ist unmöglich.

Der Geübte wird auch Myelozyten und kernhaltige Rote herausfinden.

Vitalfärbungen.

Abbildungen Taf. XV, Bild oben.

Eigentliche Vitalfärbungen kommen wohl nie vor, weil die lebendige Zelle entweder den Farbstoff nicht aufnimmt, oder wenn derselbe, wie Methylenblau, doch ins Innere der Zelle dringt, durch Oxydation oder Reduktion unschädlich macht. Dagegen sind ab-

sterbende Zellen im hohen Grade empfänglich für gewisse Farbstoffe wie Neutralrot, Methylenblau, Brillant-Kresylblau, Pyronin-Methylgrün, Methylenazur usw.; mithin liegen stets postvitale Färbungen infolge von Nekrobiose vor. Gleichwohl sind viele präformierte Zellbestandteile mit dieser Methodik zu färben, wenn auch nebenbei Artefakte entstehen, deren Deutung zuweilen Schwierigkeiten bereitet.

Viele Autoren sind gegenüber den Ergebnissen dieser Untersuchungsmethode äußerst zurückhaltend; so nennt Heidenhain die Befunde ein Konvolut heterogener Erscheinungen.

Einen enormen Umfang hat die Verwendung dieser Vitalfärbungen in Italien erlangt, während in den Ländern deutscher Zunge diese Methoden mehr nur für besondere Zwecke im Gebrauch stehen. Sehr ausgiebigen Gebrauch machte davon Arnold für seine Zellstudien.

Die Technik dieser „Vitalfärbungen" ist sehr einfach. Man bringt zu einem kleinen Korne des Farbstoffes einen Tropfen Blut, umrandet das Präparat mit Vaseline und beobachtet die eintretenden Veränderungen in den nächsten Stunden. Noch besser bewährt sich das Ausstreichen mit einem Glasstabe und Eintrocknenlassen in der Nähe der Flamme einer dünnen Schicht der Farblösungen, z. B. Kresylblau in abs. Alkohol, auf einem Objektträger. Nachher breitet man den Bluttropfen in der gewohnten Weise über dieser dünnen Farbstoffschicht aus (Methode von Pappenheim, Nakanishi) oder untersucht über einem hohlgeschliffenen Objektträger (Rosin und Bibergeil) unter sorgfältigem Abschluß der Luft.

Von Methoden ist die vitale Sudanfärbung S. 24/25 erwähnt. Cesaris-Demel verwendet Brillantkresylblau und Sudan III in alkoholischer Lösung.

Die *Methode Sabrazès* stellt in gewohnter Weise lufttrockene Blutausstriche auf Deckgläschen her und nimmt die Färbung sofort oder beliebig später vor, indem er das Deckgläschen auf einen kleinen Tropfen von Methylenblau medic. pur. in Aq. dest. 1 : 500 legt.

Man kann nach der Vitalfärbung Trockenpräparate machen, indem man das Deckgläschen mit einer Kante vorstehen läßt und nach Eintrocknen nach einigen Tagen abhebt. Solche vitalgefärbte Präparate lassen sich nach Pappenheim (Fol. haematol. **7**, 1909, 19) in Methylalkohol fixieren und dann umfärben.

Diese Methode benutze ich regelmäßig seit vielen Jahren. *Sie sollte Allgemeingut der Ärzte für die rasche (vorläufige) Beurteilung des Blutes werden.*

Sofort erkennt man (siehe Taf. XV) Leukozytose oder Leukozytenverminderung, die prachtvoll granulierten Neutrophilen, die eine Färbung zuerst ablehnenden Eosinophilen und die Lymphozyten, nur sind diese von Monozyten nicht stets sicher zu trennen.

Trefflich kann man die Kernstruktur beurteilen, besonders auch die Monozyten auf alte oder junge Kerne prüfen, wobei die scharfe Ausprägung des Basichromatinnetzes den alten Kern anzeigt.

Ausgezeichnet sind die Blutplättchen als rosarote kleine Kugeln gefärbt. An den roten Blutkörperchen sieht man die nur durch Vitalfärbung darstellbare vital basophile Granulierung.

Nukleolen zeigen sich in Lymphozyten und Myeloblasten oft schön.

Es sind noch viele andere Vitalfärbungen empfohlen, so von Schilling-Torgau eine kombinierte Brillantkresylblau-Giemsafärbung (s. 2. Aufl.).

Sudanfärbung.

Man bringt einen Tropfen der Lösung von Sudan III in abs. Alkohol auf einen Objektträger und läßt die Lösung verdunsten. Sodann verreibt man den Rückstand gleichmäßig und bringt auf den so vorbereiteten Objektträger einen Tropfen frischen Blutes und bedeckt mit einem Deckgläschen. Besser ist die Methode von Cesaris-Demel, die zur Färbung der Kerne noch Brillantkresylblau dem Sudan zusetzt.

Bei infektiösen und eitrigen Prozessen enthalten die Leukozyten rote sudanophile Granula.

Vitalfärbung nach Cesaris-Demel:

Man streicht mit einem Glasstab von folgender Lösung auf einen Objektträger:

Brillantkresylblau	0,02
Sudan III	0,04
Alkohol. absolutus	15,0.

Die Lösung trocknet sofort ein und bildet einen staubförmigen Belag. Man fängt mit einem Deckgläschen einen kleinen Bluttropfen auf und legt das Deckgläschen auf den so vorbereiteten Objektträger, wo sich das Blut in feiner Schicht ausbreitet. Granulation tiefblau, Fett rot.

Eine ganz andere Art der *Vitalfärbung* beruht auf der *intravenösen Injektion* von *Farblösungen* bei Tieren als Farbstoffspeicherung. Die wichtigsten Studien auf diesem Gebiet stammen von Ribbert, Aschoff, Goldmann, Kiyono. Goldmann nahm eine Pyrrholspeicherung bei Mäusen vor und zeigte, daß die Ablagerung in besonderen Zellen, seinen Pyrrholzellen, stattfindet.

Aschoff und Kiyono gingen zur Ribbertschen Karminspeicherung zurück und suchten besonders für die Entzündungslehre Aufschluß zu gewinnen, mit dem Ergebnis, daß nur bestimmte Gewebszellen Speicherung vornehmen, nämlich die Zellen in den Milchflecken des Netzes, im interfollikulären Gewebe der Lymphknoten und der Milz (Pulpa); ferner die Klasmatozyten der Gefäße, die Kupfferschen Sternzellen der Leber und die Retikuloendothelien.

Alle diese Zellen bilden nach Aschoff eine biologische Einheit, *den reticuloendothelialen Apparat.* Sie sind die *Histiozyten,* kommen nach Aschoff auch ins Blut als normales und besonders als pathologisches Blutelement, wo sie einen Teil der Monozyten ausmachen sollen.

Die Lymphozyten färben sich nie, sind also prinzipiell mindestens biologisch verschieden; die Serosaendothelien der großen Körperhöhlen nehmen nur eine eigenartige feine Speicherung an.

So wertvoll diese Aschoffsche Lehre geworden ist, so vermag ich doch besonders charakterisierte Histiozyten im Blute nicht zu unterscheiden, und halte die Monozyten für ganz verschieden von den Zellen dieses Systems (siehe Monozyten und histioide Zellen). Dies ist besonders deutlich aus dem Unterschiede der Endothelien im strömenden Blut (siehe dort) gegenüber den Monozyten zu erkennen.

Hauptsächliche Literatur der Vitalfärbungen.

Achard et Aynaud, Soc. biol. **14**, 11. 1908. Plättchen. — Aschoff, Pathol. Tagung 1913, Marburg. — Aschoff u. Kiyono, Fol. haematol. **15**, 1913. — Arnold, Virchows Arch. **157**; Anat. Anz. **16**. — Bibergeil, Inaug.-Diss. Kiel 1903. — Biffi, Boll. science med. 1908. — Biondi, Fol. haematol. **7**, 205. — Bloch, Zeitschr. f. klin. Med. **43**, 1901, Lit.! — Brulé, Inaug.-Diss. Paris 1909. — Cade et Charlier, Lyon méd. 1909. — Cadwalader, Americ. Journ. 1905. — Cagnetto, Riforma med. 1908. — Cesaris-Demel, Virchows Arch. **195**; Fol. haematol. **4**, **1**. Suppl., 1907. Lit.! — Ehrlich, Anämie, I. Teil, Nothnagelsche Samml. u. Charité-Annalen **10**. — Ferrata, Fol. haematol. **4**, 253. Suppl. 9. Literatur hier zusammengestellt, bes. italienische, ferner Fol. haematol, **9**, 274. — Ferrata u. Boselli, Fol. haematol. **10**, 1910. — Ferrata u. Viglioli, Fol. clin. **3**, 1911. — Fiessinger et Abrami, Rev. de méd. 1909, S. 1. — Fiessinger u. Peigny, Arch. mal. coeur. 1909, S. 454. — Fleischmann, Med. Klin. 1905, Nr. 11. — Foà, Ziegl. Beitr. **5**. — Giglio-Tos, s. Ferrata. — Goldmann, Pathol. Tagung 1910, Monogr. Tübingen 1912; Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36. — Hawes, Bost. Journ. 1909. — Hayem, Du sang. Paris 1889. — Heidenhain, Plasma u. Zelle. — Heinz, Virchows Arch. **118**, **122**, **168**; Ziegl. Beitr. **29**. — Hertz, Fol. haematol. **9**, 293. Orig.-L.; Fol. haematol. **10**, 419. Lit.! — Herzog, Ziegl. Beitr. **53**. — Hofmann, Fol. haematol. **18**, 136. 1914, — Horsley, Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 625; granuläre R bei Vitalfärbungen. — Israel u. Pappenheim, Virchows Arch. **143**. — Jolly, Arch. mal. coeur 1908. — Kiyono, Die vitale Karminspeicherung. Fischer 914. — Maximow, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899, anat. Abt. — Nakanishi, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 187 u. 680. — Noël, Fiessinger et Peigney, Arch. mal. coeur 1908, 454. — Pappenheim, Inaug.-Diss. Berlin 1895; Virchows Arch. **143**, **151**, **157**, **169**; Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 24; Fol. haemat. **2**, 260, Supl. 4, S. 47;

7, S. 19; 9, S. 314 u. 9, S. 302. Orig. — Pappenheim u. Nakano, Fol. haematol. **14**, 260. 1913. — Plato, Arch. f. mikroskop. Anat. **56** u. Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 1257. — Poggi, Policlinico 1898. — Preisich u. Heim, Dtsch. med. Wochenschr. 1903. — Puchberger, Virchows Arch. **171**. — Ravenna, Lav. e rivist. 1909. — Renaux, Journ. méd. Brüssel, 1909, Nr. 48. — Rosin, Phys. Ges. Berlin, 21, V. 1909. — Rosin u. Bibergeil, Zeitschr. f. klin. Medizin **54**, 1904; Virchows Arch. **178**; Dtsch. med. Wochenschr. 1902; Berl. klin. Wochenschr. 1904. — Sabrazès, Gaz. hebdm. Bordeaux 1908, 29. XI. 1909; 28. II., 4. IV. 11. IV. 1910 mehrfach. Arch. mal. coeur 1910. — Sabrazès et Leuret, Fol. haemalot. **5**, 710. Soc. biol. 1908. — Sacerdotti, Berl. klin. Wochenschr. 1905. — Schilling, Fol. haematol. Arch. **11**, 327. — Schulemann, Arch. f. mikroskop. Anat. **79**, 1912. — Vaughan, Med. Research. 1903. — Weidenreich, Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1905 u. Arch. f. mikr. Anat. **69**, 1904. — Widal, Abrami et Brulé, Gst. reud. des réances de la soc. de biol. 1908.

Färbung des Auswurfes mit Feuchtfixation nach Liebmann.

(Zeitschr. f. Tuberkul. **32**, 1920, 342 u. Berl. klin. Wochenschr. 1918, 975.)

1. Auffangen des Auswurfs in (evtl. sterilen) Petrischalen. Arbeiten mit möglichst frischem Material.

2. Ausstrich. Das ausgewählte Sputumpartikelchen wird auf einen Objektträger gebracht und mit einem Deckglas bedeckt. Zunächst als Nativpräparat betrachtet. Hernach wird das Deckglas unter sanftem, gleichmäßigem Druck abgezogen und sofort muß die Fixierflüssigkeit aufgetropft werden. Jede Eintrocknung ist während der ganzen Prozedur strengstens zu vermeiden. Von raschem und sicherem Arbeiten hängt der Erfolg des Präparates ab.

Abb. 4. Objektträger-Schale für die Färbung (erhältlich bei Auer)

3. Fixation, geschieht durch Auftropfen von abs. Methylalkohol auf den feuchten Ausstrich. Dauer 5 Min.

4. Färbung. Hierzu bedient man sich eines Farbgemisches, bestehend aus Magdalarot und Thionin. Das Magdalarot stellt die saure Komponente dar und ist für Sputumfärbung dem Eosin vorzuziehen. Als Kernfarbstoff wird Thionin, evtl. auch Toluidin verwendet. Das gebrauchte Farbgemisch besteht aus 1 Teil 1 proz. Lösung von Magdalarot in abs. Methylalkohol und 15 (bis 20) Teilen einer 1 proz. Lösung von Thionin in abs. Methylalkohol. Es empfiehlt sich, die Lösungen voneinander getrennt aufzubewahren und erst vor dem Gebrauche zu mischen, in der Weise, daß man 1 Tropfen Magdalarot und 15 Tropfen Thionin gibt. Die Färbung geschieht am besten in den von der Firma Auer hergestellten Objektträgerschalen. Dieselben tragen am Boden 2 Glasleisten, über welche der Objektträger mit der Schicht nach unten gelegt werden kann. Man mischt in dieser Schale die Farbstoffe in obigem Verhältnis und legt den fixierten Ausstrich mit der Schicht nach unten auf die Farbmischung. Dabei ist zu empfehlen, den fixierenden Methylalkohol, der sich auf dem Objektträger noch befindet, nicht abzugießen, sondern dem Farbgemisch beizumengen. Nach 2 Min. Hinzufügen einer gleichen Menge Aq. dest. Nachher 30 Min. färben.

5. Kurzes Wässern.
6. Entfernen des Wassers mit Fließpapier, dann sofort, bevor Eintrocknen erfolgt,
7. Auftropfen von abs. Alkohol (den Alkohol mehrfach erneuern), 2 Min.
8. Xylol, bis das Präparat durchsichtig ist.
9. Entfernen des Xylols mittels Fließpapier und Einschließen in Zedernöl. Deckglas.

Man erhält auf diese Weise eine ausgezeichnete Darstellung der verschiedenen Epithelien des Respirationstraktus sowie sämtlicher weißen Blutkörperchen. Die Kernstruktur ist ausgezeichnet zu sehen. Eosinophile und Mastzellengranula werden vorzüglich wiedergegeben, während die neutrophilen Granula hier und da schlecht dargestellt werden. Infolge der Feuchtfixation mit Methylalkohol werden die Erythrozyten deformiert. Für ihr Studium ist Feuchtfixation mit Formalin, Müllerformol usw. vorzuziehen. Sehr gut dargestellt werden Charcot-Leydensche Kristalle und die mit ihnen oft vorkommenden azidophilen Schollen (Liebmann), endlich die Bakterien, an welchen unter Umständen Strukturen und Phagozytosenformen besonders deutlich mit dieser Methode dargestellt werden.

Die obige Methode eignet sich sehr gut auch zum Zellstudium in pleuralen und abdominellen Ergüssen. Zu diesem Zwecke werden einige Kubikzentimeter der Punk-

tionsflüssigkeit in einer Kugelmühle defibriniert (während 15 Min.), nachher Zentrifugieren der Flüssigkeit, Abgießen der über dem Zentrifugat stehenden Flüssigkeitsschicht durch Umdrehen des Zentrifugenröhrchens. Mit einer Platinöse wird das Sediment aus dem Röhrchen entnommen, auf einem reinen Objektträger ausgestrichen, dann sofort, bevor eingetrocknet, Fixation mit abs. Methylalkohol (3 Min.) und Färbung wie vorhin.

Die Liebmannsche Methode, die in meiner Klinik in großem Umfange angewandt wird, gibt in der Tat außerordentlich viele und klare Einblicke in die biologischen Vorgänge, die im Sputum und in Exsudaten vor sich gehen. Diese Methode wird zweifellos sich einen breiten Platz in der inneren Medizin sichern.

Die Zählung der Blutzellen.

Die Zählung der roten Blutkörperchen.

Als Verdauungsflüssigkeit vermeide man physiologische Kochsalzlösung 0,9%, weil sie hämolytisch wirkt nach einiger Zeit und wähle

Hayemsche Lösung:	Hydrarg. bichlor.	0,5 oder besser 0,1
	Natr. sulfur.	5,0
	Natr. chlorat.	1,0
	Aq. dest.	200,0.

I. *Zur Verdünnung* dient die Mischpipette von Thoma.

Ein genügend großer Bluttropfen wird vorsichtig und langsam angesaugt bis zur Marke 0,5, wenn es sich wahrscheinlich um annähernd normale Erythrozytenwerte handelt, bis 1,0 bei hochgradigen Anämien. Sodann

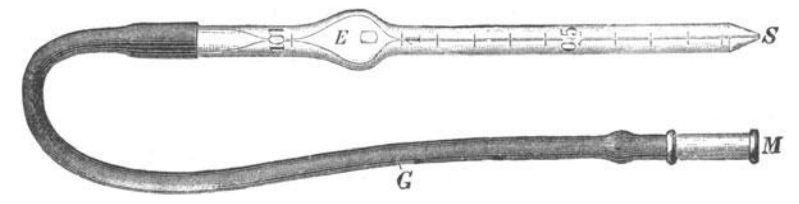


Abb. 5. Mischpipette für rote Blutkörperchen nach Thoma.

wird die Spitze *S* der Pipette mit dem Finger rasch von dem anhaftenden Blute befreit und jetzt die Verdünnungsflüssigkeit angesogen. Zunächst soll die Verdünnung zum Zwecke gleichmäßiger Verteilung des Blutes ziemlich rasch vor sich gehen, später aber langsamer, je mehr man mit der Füllung der Ampulle sich der Marke 101 nähert. Diese darf nicht überschritten werden.

Haben sich infolge zu langsamen Arbeitens Gerinnsel gebildet, so ist die genaue Bestimmung unmöglich, und es bleibt nichts anderes übrig, als eine neue Pipette zu füllen. Mitunter bilden sich Luftblasen. Entstehen sie schon beim Ansaugen vor der Marke 0,5 (bzw. 1,0), so fängt man von vorn an. Durch Vorsicht und Benutzung eines genügend großen Bluttropfens kann diese Unannehmlichkeit erspart werden. Bilden sich Luftblasen erst in der Ampulle dadurch, daß die Glasperle nicht von allen Seiten gleichzeitig umspült wird, so läßt sich dieser Übelstand noch heben, indem man bei senkrechter Haltung der Pipette durch leichtes Drehen oder gelindes Schütteln die Luft an die Oberfläche der Flüssigkeit hinauftreibt. Wenn man schon *beim Ansaugen* etwas *dreht*, so kann die Blasenbildung vermieden werden.

Ist die Grenze erreicht, so verschließt man mit dem Finger die Spitze *S*, damit kein Inhalt heraustritt, und erzielt nun eine gleichmäßige Verteilung durch leichtes Schütteln 2—3 Min. lang durch die Bewegung der Glasperle in der Ampulle.

Statt der gewöhnlichen Mischpipette sind in letzter Zeit Präzisionssauger empfohlen worden für eine möglichst genaue Abmessung der Blutsäule. Ich verweise auf May, Münch. med. Wochenschr. 1903, 251 u. v. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 10.

Diese Instrumente haben wegen ihrer Kompliziertheit geringen Eingang gefunden. Auch ist der mögliche Fehler bei der ursprünglichen Mischpipette ein kleiner, sorgfältiges Arbeiten vorausgesetzt. Jedenfalls liegen die Gefahren viel mehr in der Art der Blutentnahme als in der Pipettenfüllung.

Hirschfeld erklärt alle Präzisionssauger für unnötig, wenn statt des Mundstückes der gewöhnlichen Pipette ein kleines Glasröhrchen mit 1—2 cm lang aufgerollter Watte eingesetzt wird. Dadurch erfolgt die Aufsaugung viel genauer und sorgfältiger.

II. Die Füllung der Zählkammer.

Das Prinzip der Zählkammern besteht darin, daß ein Raum von genau bekanntem Volumen hergestellt, und dieser Raum durch eine mikroskopische sichtbare Einteilung in viele einzelne Quadrate geteilt wird.

Die Kammer wird durch ein dem Instrument beigelegtes Deckglas *D* abgeschlossen. Es darf wegen des Fokalabstandes der Linse nicht zu dick, aber auch wegen notwendiger Vermeidung zu großer Elastizität nicht zu dünn sein. Das Deckglas ist richtig aufgelegt, wenn allseitig die Newtonschen Farbstreifen als Interferenzerscheinung auftreten und bestehenbleiben, alsdann beträgt die Kammerhöhe 0,1 mm. Auf dem Grunde der Kammer ist eine mikroskopische Gittereinteilung eingraviert, die je 20 Quadrate in 20 Reihen aufweist. Ein solches Quadrat mißt $^1/_{20}$ qmm Seite, hat also $^1/_{400}$ mm Flächei und bei der Kammerhöhe von $^1/_{10}$ mm beträgt mithin der Inhalt des Prismas $^1/_{4000}$ qmm.

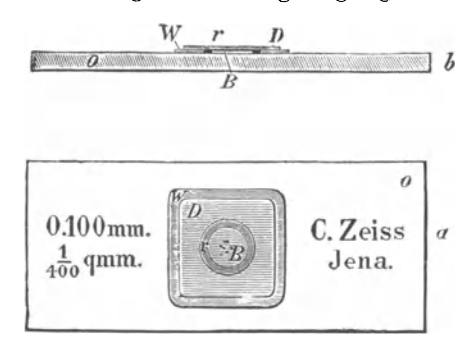


Abb. 6. Zählkammer.
a) Aufsicht; b) Durchschnitt ($^1/_2$ nat. Größe)

Man bläst aus der Mischpipette einen Teil des Inhaltes aus und verwendet einen Tropfen aus der Mitte der Ampulle zur Füllung der Kammer, nachdem unmittelbar vor der Beschickung der Zählkammer die Spitze der Mischpipette von der anhaftenden Flüssigkeit befreit worden ist. Der nicht allzu große Tropfen wird auf die Kammermitte gebracht und schnell das Deckglas angedrückt. Geschieht dies nicht rasch, so kann sich das Blut natürlich sedimentieren, und es entstehen enorme Fehler. Beim Andrücken ist die Bildung von Luftblasen absolut zu vermeiden, indem man das Deckglas zuerst auf einer Kante auflegt, dann mit dem Tropfen in Berührung bringt und erst jetzt völlig senkt. Es muß sich auch das Blut gleichmäßig ausbreiten. Unter allen Umständen soll der Boden (*B*) der Zählkammer bis zur ringförmigen Rinne *r* vollständig ausgefüllt werden, weil sonst die peripheren Schichten an Blutkörperchen außerordentlich ärmer sind als die zentralen.

Es tut auch gar nichts, wenn etwas Flüssigkeit in die Rinne hineingelangt. Dagegen galt es als durchaus unstatthaft, daß sich auch außerhalb der Rinne unter dem Deckglas noch etwas Flüssigkeit findet. Türk und Bürker haben indessen darauf aufmerksam gemacht, daß man sogar mit Vorteil auf beide Seiten der Rinne einen ganz kleinen Tropfen absichtlich anbringt, sofern nachher die Newtonschen Ringe deutlich erscheinen. Für die richtige Höhe der Kammer ist es gleichgültig, ob unter dem Deckgläschen Luft oder Wasser sich befindet; wichtig ist allein, daß Newtonsche Ringe erscheinen, indem jetzt die geforderte Höhe erreicht ist. Durch zahlreiche Zählungen und optische Berechnungen ist die Zulässigkeit dieser neuen Methodik erwiesen, und ich bediene mich ihrer sehr gern, weil das Deckglas viel fester anhaftet und erst beim sicheren und konstanten Anschluß desselben die richtige Kammerhöhe garantiert ist. In der Tat kann man sich bei der (un-

statthaften!) nicht vollständigen Füllung des Kammerbodens leicht überzeugen, wie verschieden weit die Flüssigkeit reicht, wenn das Deckglas sehr gut oder wenn es nur lose haftet.

Noch empfehlenswerter ist es, das Deckglas wie bei der Bürkerschen Kammer (S. 30) schon vorher so aufzulegen, daß die Newtonschen Ringe entstanden sind, und daß nur eine kleine Zone der Kammer nicht vom Deckglas bedeckt ist. Hier setzt man jetzt die Spitze der Mischpipette an und die Flüssigkeit strömt sofort ein und breitet sich in dem kapillären Raume gleichmäßig aus. Damit ist die Kammer nach dem Bürkerschen Prinzip durch Kapillarität gefüllt. Diese sehr gute Methode verwende ich seit Jahren regelmäßig.

Ist die Kammerfüllung vollendet, so wartet man 20 Min. oder besser noch länger ab, damit sich die Blutkörperchen absetzen. Jetzt kontrolliert man unter dem Mikroskop mit schwacher Vergrößerung, ob die Verteilung der Zellen überall gleichmäßig erfolgt ist und nicht etwa die Peripherie weniger Blutkörperchen empfangen hat. Im letzteren Falle könnte natürlich von einer richtigen Zählung keine Rede sein. Für eine sichere Berechnung der Erythrozyten muß die mittelstarke Vergrößerung (*D* des Mikroskopes von Zeiss) und eine sehr gute Lichtquelle (weiße Wolke oder am besten Auerlicht!) benutzt werden. Die feine Netzteilung soll mit großer Deutlichkeit hervortreten.

Man beginnt jetzt die Zählung in der linken oberen Ecke der Kammer.

Zum Zwecke leichter Orientierung ist die 1., 6., 11. und 16. Reihe der kleinen Quadrate, wie das die vorliegende Reproduktion veranschaulicht, durch eine besondere Linie geteilt und dadurch gekennzeichnet. Die Erythrozyten liegen natürlich öfters auf den Grenzlinien der kleinen Quadrate. Wollte man alle nur tangierenden Zellen mitzählen, so würde selbstverständlich ein großer Fehler entstehen. Man soll daher nur diejenigen Blutzellen berücksichtigen, die wenigstens zur Hälfte dem kleinen Quadrat angehören, oder aber man zählt von den tangierenden stets nur diejenigen, die die linke oder obere, nicht aber die rechte und untere Grenzlinie schneiden.

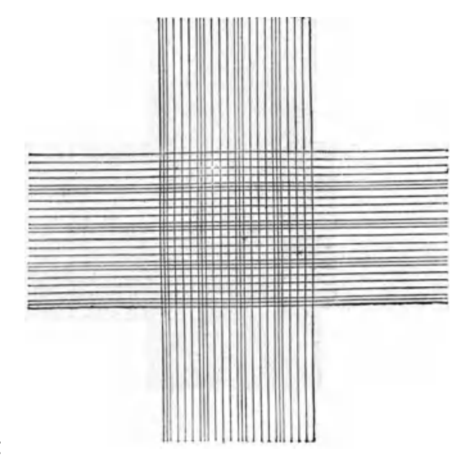


Abb. 7. Netzteilung nach Thoma (20 mal vergr.).

Es wird jetzt durch Verschiebung der Zählkammer (am besten mit verschiebbarem Objekttisch!) die Zahl der Blutkörperchen in 20 nebeneinanderliegenden kleinen Quadraten, d. h. in einer Reihe ermittelt und notiert. Jetzt wird die folgende zweite Reihe durchgezählt usw., bis wenigstens 10 Reihen bestimmt sind. Die Resultate dürfen untereinander nicht allzu stark abweichen, sonst ist die Verteilung keine gute und das Ergebnis unsicher.

Sehr zu empfehlen ist es, noch andere Reihen abseits der zentralen Partie zu bestimmen. Mit der Thoma-Zeissschen Kammer ist dies nicht möglich; aber mit den von Zappert, Elzholz, Türk usw. angegebenen geht das, und dann gewinnen die Resultate, sofern sie auch jetzt annähernd gleich ausfallen (und das muß verlangt werden!), ganz bedeutend an Zuverlässigkeit. Ich pflege stets 10 Reihen in der Mitte und dann 10 Reihen in der Peripherie zu zählen. So ermittle ich, links unten beginnend, die 3 übereinanderstehenden peripheren Reihen der Kammer von Türk (S. 32), dann die Reihen *a* und *b*, sodann die 3 Reihen in der Peripherie rechts und endlich die Reihen *c* und *d*.

Noch zuverlässiger ist die Zählung in der Bürkerschen Kammer.

Alle Ergebnisse können erst Anspruch auf Genauigkeit erheben, wenn sie aus einer sehr großen Erythrozytenzahl (etwa 1000) ermittelt sind. Dann mag der Fehler immer noch 3% betragen (Reinert). Bei schweren Anämien muß man daher viel mehr als 10 Reihen, ja viel mehr als 20 Reihen zählen; mithin reicht die ursprüngliche Thoma-Zeißsche Kammer gar nicht aus, und es sollten nur die größeren Kammern von Zappert, Elzholz, Neubauer, Bürker oder Türk angeschafft werden.

Die Berechnung der Erythrozytenzahl im Kubikmillimeter ist leicht, wenn man sich daran erinnert, daß jeder kleine Kubus mit dem kleinen Quadrat als Grundfläche $= {}^{1}/_{4000}$ cmm² Inhalt besitzt und daß außerdem in der Pipette

beim Ansaugen des Blutes bis zur Marke 0,5 eine 200fache Verdünnung erzielt worden ist. Man zählt also 200 kleine Quadrate = 10 Reihen und multipliziert den gefundenen Wert mit 4000.

Die weißen Blutzellen dürfen natürlich nicht mitgezählt werden. Man kann sie bei Verdünnung mit Hayemscher Lösung auch ohne Schwierigkeit erkennen, da sie nicht den gelblichen Hämoglobinfarbenton besitzen. Zwar sind sie gewöhnlich im Vergleiche zu den roten Blutkörperchen so selten, daß sie gar keine Rolle spielen; bei starken Anämien und Leukozytosen könnten aber doch Fehler entstehen. Bei Leukämie dürfen sie nie mitgezählt werden. Hier kann man auch so verfahren, daß man zuerst bei Verdünnung mit Hayemscher Flüssigkeit alle Zellen zählt und nachher in Essigsäure die Leukozyten bestimmt und die Erythrozyten dann aus der Gesamtsumme — weiße Zellen berechnet.

Die Mischpipetten müssen nach jedem Gebrauche aufs sorgfältigste zuerst mit Wasser, dann mit abs. Alkohol, endlich mit Äther gereinigt werden. Von Zeit zu Zeit empfiehlt sich eine gründliche Säuberung mit Kalilauge. Diese ist auch nötig, wenn Koagula sich gebildet haben oder die Pipette verstopft ist. Man läßt die Kalilauge $^1/_2$—1 Tag lang einwirken, nachher langdauerndes Ausspülen mit Wasser, dann Alkohol und Äther wie sonst.

Die Zählkammer darf nur mit Wasser gereinigt werden; Alkohol, Äther usw. würden den Kitt (Kanadabalsam) auflösen. Bei stärkerer Verunreinigung kann 1 Tropfen Kalilauge zur Reinigung gebraucht werden.

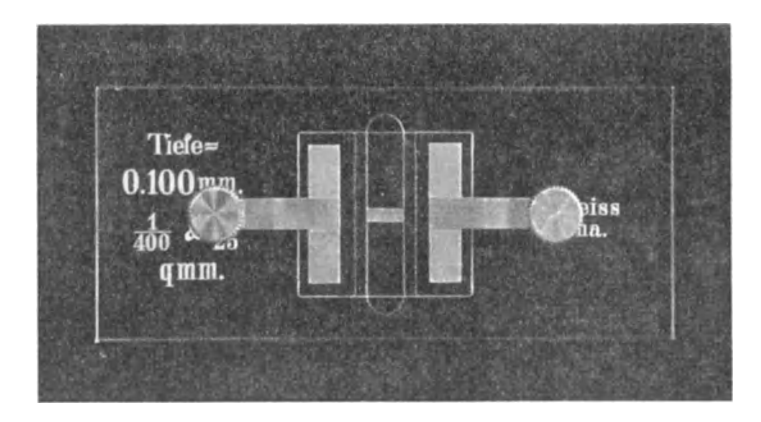


Abb. 8. Zählkammer von Bürker.

Vor Gebrauch müssen Mischpipette und Zählkammer absolut trocken und staubfrei sein; die Glasperle soll nicht anhaften und allen Bewegungen folgen.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch die sehr empfehlenswerte *Zählkammer von Bürker* (Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 19; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **107**, 426; **118**, 460; Feucht, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 139. 1921).

Man läßt auf die Zählflächen bei fest aufgelegtem oder mit Klemmen angepreßtem, die Newtonschen Streifen deutlich zeigendem Deckglas das Blut von der Seite aus der Mischpipette einfließen, wobei durch Kapillarwirkung eine sehr gleichmäßige Verteilung erzielt wird.

Für rote Zellen benutzt Bürker als Zähleinheit die kleinen, für weiße Zellen die großen Quadrate. Bei Verdünnung 1 : 200 muß man die Gesamtzahl der in 80 kleinen Quadraten gezählten *R* mit 0,01 multiplizieren und hat dann den Wert pro Kubikmillimeter in Millionen. Bei Verdünnung 1 : 10 für Leukozyten zählt man 100 große Quadrate, multipliziert mit 0,025 und hat die Zahl für den Kubikmillimeter in Tausenden.

Bürker empfiehlt (in Tigerstedts Handb. d. phys. Methodik, Bd. 2 u. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 337; **152**, 271 u. **153**, 128), das Blut mit der Verdünnungsflüssigkeit in *Glaskölbchen* zu bringen. Hier erhalten sich die Zellen tagelang, so daß nach späterem Aufschütteln wieder die Kammer beschickt werden kann. Die Bestimmungen unter Verwendung von Glaskölbchen geben außerdem genauere Resultate.

Neue Kammern, neue Mischpipetten werden jedes Jahr vorgeschlagen.

Einige Apparate (Hämatimeter bezeichnet, von Hayem-Nachet und Hayem-Sahli) gestatten die *Zählungen nach Gesichtsfeldern* mit Okular-Diaphragma ohne Zählnetz, indem eine Kammer von bestimmter Tiefe benutzt wird, das Zählgitter vom Mikroskop selbst geliefert wird und sich also nicht auf dem Kammerboden befindet.

Die Zählkammer von Liebreich (Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 15) eignet sich wegen ihrer Größe und Tiefe besonders für die genaue Berechnung von selteneren Blutzellen und für Zählung von Parasiten und Mikroben.

Die Zählung der Leukozyten.

Die Ermittlung der Leukozytenzahl erfolgt nach demselben Prinzip. Dagegen ist es unstatthaft, in der gleichen Kammer rote und weiße Zellen, selbst unter Methylviolettzusatz zur besseren Erkennung der Leukozyten, gleichzeitig zu zählen. Die farblosen Zellen sind viel zu spärlich, und nur aus großen Werten darf eine Berechnung erfolgen. Daher ist eine starke Verdünnung des Blutes hier unbrauchbar.

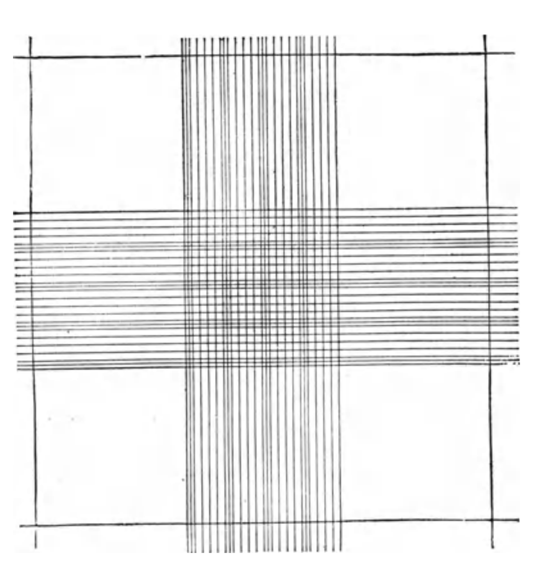


Abb. 9. Netzteilung nach Zappert (20 mal vergr.).

Man benützt besondere Mischpipetten für weiße Blutkörperchen, die nur eine 10fache Verdünnung erzielen lassen. Sie tragen daher am Ende der Ampulle die Marke 11 (nicht 101). Zuverlässiger ist auch hier die Verwendung von Glaskölbchen, aus denen erst später der Inhalt mit Mischpipetten aufgesogen wird.

Als Verdünnungsflüssigkeit benutzt man 1 proz. Essigsäure, wegen ihrer Fähigkeit, die roten Blutkörperchen durchsichtig zu machen und die Leukozytenkerne deutlich darzustellen. Natürlich werden auch allfällig vorhandene kernhaltige rote Zellen jetzt sichtbar.

Der Geübtere erkennt die Erythroblasten und kann sie einfach bei der Leukozytenzählung übergehen. Zuverlässiger ist es, wenn zuerst alle *kernhaltigen Elemente* ermittelt werden, und wenn nachher aus den gefärbten Trockenpräparaten der Prozentsatz der Erythroblasten berechnet und dann durch Abzug die wahre Leukozytenzahl festgestellt wird.

Völlig unrichtig ist die überall gelesene Angabe, daß in der Essigsäure die Erythrozyten quellen oder gar zerstört werden. Wie man sich leicht bei Zusatz von Gentianaviolett, besonders an den polychromatischen und daher gefärbten Zellen überzeugen kann, tritt eine Durchmesservergrößerung gar nicht auf. Neutralisiert man die Kalilauge, so sind die angeblich zerstörten roten Blutzellen auch wieder da.

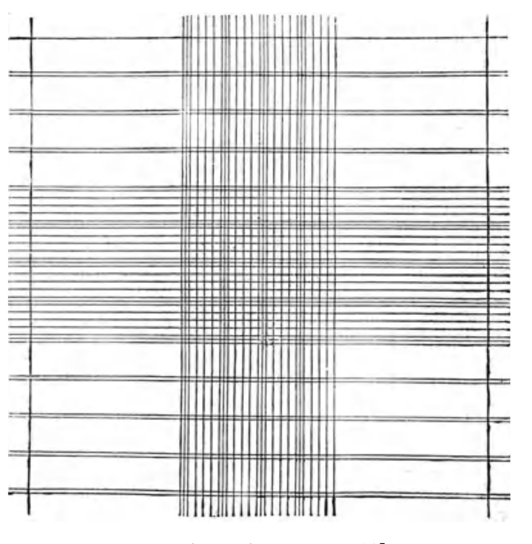


Abb. 10. Netzteilung nach Elzholz (20 mal vergr.).

Besonders empfehlenswert ist das *Zusetzen eines Farbstoffes zu der Essigsäure*, so daß die jetzt gefärbten Zellkerne mit größter Deutlichkeit sich dem Auge präsentieren, z. B. bei Türkscher Flüssigkeit, und nunmehr auch eine rasche und gute Differenzierung möglich ist (s. S. 23).

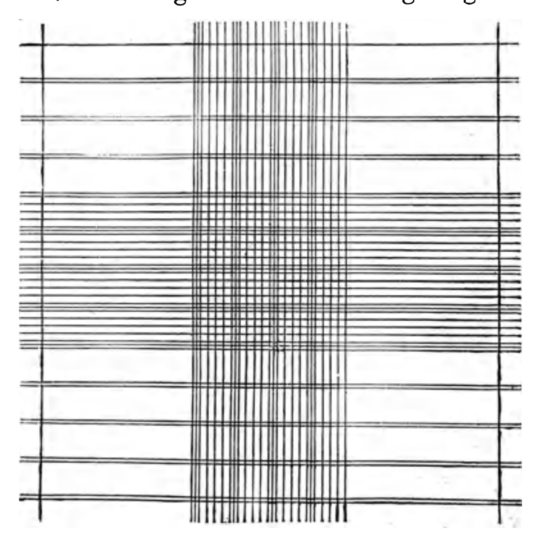


Abb. 11. Netzteilung nach Türk (20 mal vergr.).

Acid. acet. glac. . . . 3,0
1 proz. wässerige Gentianaviolettlösung 3,0
Aq. dest. 300,0

Für Leukozytenzählungen sind die ganz großen Kammern (S. 31 und 32 und Abb. 9—11) durchaus nötig für sichere Ergebnisse.

Die Herstellung der Verdünnung, die Füllung der Kammer und die Zählung erfolgt ganz in derselben Weise wie bei roten Blutkörperchen. Der Zählung sollen mindestens 300 Zellen zugrunde liegen.

Bei starken Leukozytosen verdünnt man besser auf $^1/_{20}$ durch Ansaugen des Blutes bis zur Marke 0,5; bei den hohen Zahlen der Leukämie muß die Pipette für Erythrozyten, d. h. eine Verdünnung von 1 : 100, benutzt werden.

Zur Berechnung geht man von der Einzelkammer aus, die 4000 kleine Quadrate besitzt und also einen Gesamtinhalt von 400 × $^1/_{4000}$ cmm = 0,1 cmm aufweist. Da die Verdünnung auf $^1/_{10}$ durchgeführt wurde (Ansaugen bis Marke 1,0), so muß der für die Einzelkammer erhaltene durchschnittliche Wert aus den 9 Bestimmungen einfach mit 100 multipliziert werden (mit 200 bei Ansaugen auf 0,5).

Ein anderes Prinzip als dasjenige der Zählkammern benutzten Ellermann und Erlandsen (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**; s. 3. Aufl. S. 39).

Zählung der Blutplättchen

(vgl. auch Kapitel Blutplättchen; dort Literatur).

Die Zählung der Blutplättchen begegnet Schwierigkeiten, da diese Gebilde rasch agglutinieren, konfluieren und sich damit einer genauen Feststellung entziehen.

Nach Bizzozero fängt man den Bluttropfen in einer 14 proz. Magnesiumsulfatlösung auf. Hierin werden zwar die Plättchen etwas deformiert, aber sie bleiben isoliert und können in der Zählkammer ermittelt werden, indem man das Verhältnis zwischen roten Blutkörperchen und Plättchen bestimmt und nachher durch eine Erythrozytenzählung die gewünschten absoluten Werte erhält.

Sahli empfiehlt, der Magnesiumsulfatlösung so viel Methylviolett zuzusetzen, daß die Flüssigkeit in einem Meßzylinder von 10 ccm noch gut durchsichtig erscheint. Jetzt sind die Plättchen gefärbt.

Man bringt nach gründlicher Reinigung der Fingerkuppe einen Tropfen dieser Verdünnungsflüssigkeit auf die Haut, sticht durch den Tropfen durch, saugt mit der Mischpipette für Erythrozyten an, sorgt durch vorsichtiges Schütteln für eine gleichmäßige Verteilung und bestimmt in der Zählkammer das Verhältnis der Plättchen zu den Erythrozyten.

Achard und Aynaud halten alle diese Methoden für prinzipiell unrichtig, weil durch Kontakt mit Gewebesaft stets Plättchen in unkontrollierbarer Weise zerstört werden und daher falsche Resultate entstehen. Sie benützen die Venenpunktion mit paraffinierter Spritze, verdünnen in der Spritze mit 10 proz. Natriumzitrat durch Zusatz von 1 Teil Natriumzitratlösung auf 9 Teile Blut. Sie verwenden jetzt zwei weitere, Blut und Plättchen konservierende Flüssigkeiten:

A. 8 prom. NaCl-Lösung . . . . 80 ccm.
10 proz. Natriumzitratlösung. 20 „

B. 8 prom. NaCl-Lösung . . . . 80 ccm
Formol . . . . 20 „

2 ccm der Flüssigkeit A kommen in ein paraffiniertes Gefäß und man läßt jetzt von dem mit Natriumzitrat verdünnten Blut einen Tropfen hineinfallen. Jetzt Zusatz von 2 ccm der Lösung B, mischen und Feststellung des Verhältnisses Blutplättchen zu Erythrozyten in der Zählkammer.

Die beste Blutplättchenzählung erfolgt im gefärbten Ausstrichpräparat aus dem Verhältnis von Plättchen zu roten Blutkörperchen.

Unsere Methode, die derjenigen von Fonio nachgebildet ist: Man legt einen kleinen Hautstich an, der spontan nicht blutet. Abreiben des Fingers mit Äther. Ein kleiner Tropfen einer 14proz. Magnesiumsulfatlösung wird auf die Einstichstelle gebracht. Er behält infolge der Trockenheit der Haut seine kugelige Form. Bei geringem Druck auf den Finger fließt nun Blut in den Tropfen ein und wird mit einer fein ausgezogenen Glasfadenspitze, die man zuvor ebenfalls in die Magnesiumlösung getaucht hat, vermischt. Diese Mischung dient zu Deckgläschenausstrichpräparaten in gewöhnlichen Weisen. Bei zu großen Tropfen Abspritzen durch schleudernde Handbewegung. Färbung: kombinierte Giemsa (S. 13).

In der Giemsalösung bleiben die Präparate ca. 1 Stunde. Man zählt mit der quadratischen Blende 1000 Rote und die auf der gleichen Fläche vorhandenen Plättchen aus und berechnet dann die absolute Zahl.

Alder glaubt nach Vergleichen mit der Zählmethode, daß bei Thrombopenien sofortiger Blutausstrich mit raschem Trocknen des Präparates (warme Platte) die Plättchen intakt und gut zählbar wiedergebe und das Magnesiumverfahren unnötig macht.

Neuere Zählmethoden benützen Zitratblut (Thomsen, Gram u. a.) oder besondere Fixation (Degkwitz), um eine Zerstörung der Plättchen zu vermeiden.

Eine neue komplizierte Methode ist von Zeller eingeführt und hat ihm viel höhere Zahlen ergeben, so daß er meint, eine große Zahl von Plättchen werde bei den gewöhnlichen Zählungsmethoden zerstört. Auch von anderen Seiten werden neuerdings gleiche Auffassungen vorgebracht.

Die Zählung der Leukozytenarten in gefärbten Trockenpräparaten.

Mit der Feststellung der absoluten Leukozytenzahl ist noch wenig gewonnen. Tieferen Einblick in biologisches Geschehen und in funktionelle Diagnostik gestattet erst die Ermittlung der absoluten Werte aller einzelner Leukozytenarten.

Es kann die Gesamtzahl der weißen Blutzellen normal, ca. 7000 sein, und doch ergibt der stark abweichende Teilwert von 90% Lymphozyten eine Leukämie, oder ein Wert von 50% Eosinophilen weist auf Trichinose hin, oder eine Zahl von 25% Monozyten läßt mit Wahrscheinlichkeit an Malaria denken.

So ist denn die Auszählung der verschiedenen Leukozytenarten in den Trockenpräparaten geradezu die wichtigste und für Diagnose wie Biologie wertvollste Arbeit.

Man legt sich eine Tabelle mit Kolonnen an, und bringt auf die linke Seite die Namen der Blutzellen: Neutrophile, Eosinophile, Mastzellen, Monozyten, Lymphozyten. In jede Kolonne reiht man 100 Zellen ein, die durch gleichmäßige Verschiebung des Präparates auf dem verschiebbaren Objekttisch durchgesehen und gesonders werden.

Oberhalb der Neutrophilen werden in besonderen Fällen, z. B. bei Leukämie, notiert: unreife, halbreife, reife Myelozyten und Metamyelozyten, je in besonderen Kolonnen, so daß man eine Vorstellung über den Grad der Unreife der Zellen erhält. Noch höher kann man Erythroblasten und Myeloblasten verzeichnen.

Bei den Lymphozyten bringt man eine Kolonne ihrer unreifen Formen, der Lymphoblasten, an. Die Plasmazellen kann man in unreife lymphoblastische, in lymphatische und in Radkernplasmazellen aufteilen, wozu sehr selten noch myeloische Formen kommen können.

In dieser Weise gibt man sich Rechenschaft über die vorliegenden Befunde, zwingt sich selbst zu scharfer Beobachtung und Kritik und gewinnt allmählich immer tiefere Einblicke in Morphologie und Biologie.

Man beginnt zweckmäßig die Durchzählung stets oben am Präparat und geht systematisch tiefer. So wird es schon aus der Tabelle auch für später ersichtlich, in welchen Teilen des Ausstriches etwas Besonderes gefunden worden ist.

Etwaige zerquetschte Zellen müssen mitgezählt werden, sonst erhält man irrige Zahlen. Bei den Granulozyten fällt die Einordnung gequetschter Zellen leicht, weil die Granula beweisende Zeugen sind. Die Quetschformen der Lymphozyten zeigt Taf. XXIV unten. Sehr oft ist die Lymphozytennatur eines Kernflecks klar erkennbar durch die deutliche blaue Färbung des Nukleolus, so auch in dieser Tafel.

Schwieriger deutbar sind Quetschungen der Monozyten. Hier muß man sich an die jetzt stets sichtbare, sehr feine Zellkörnelung halten.

Bei Leukämie enthält das Gesichtsfeld oft zu viele Zellen, so daß eine Sonderung schwer hält. Hier hilft nur die quadratische Okularblende, die eine beliebige Einengung gestattet. Auch für Ausstriche aus hämopoetischen Organen kann nicht anders verfahren werden.

Für wissenschaftliche Arbeiten sollten stets 1000 Zellen aus mehreren Präparaten gesondert werden. Damit macht man sich von Zufälligkeiten unabhängig. Differenzierungen von weniger als 300 Zellen können nur orientierenden Wert beanspruchen. Für spärlich vorhandene Zellen, z. B. für im Blut auftretende Knochenmarksriesenzellen, reicht auch die Sonderung von 1000 Zellen noch nicht aus.

Aus den Prozent- und Promillewerten läßt sich jetzt leicht die *absolute Menge einer Zellart* berechnen, und damit ist der eigentlich allein maßgebende Faktor gewonnen. Früher wurden häufig die Prozentverhältnisse allein ermittelt; ja es gibt große Arbeiten, die nur solche Angaben enthalten. Das ist durchaus unzulässig und kann zu groben Täuschungen[1]) führen. Der Organismus kümmert sich nicht um Prozente. Wichtig ist allein der absolute Wert. Lediglich der Bequemlichkeit wegen mag man an den prozentigen Angaben festhalten, indessen nur unter gleichzeitiger Angabe der Gesamtleukozytenzahl, so daß der Teilwert leicht berechnet werden kann.

Besonders übersichtlich ist die graphische Darstellung fortlaufender Leukozytenbefunde in sog. Leukozytenkurven, aus denen sehr wichtige Aufschlüsse über die Funktion der blutbildenden Organe erhalten werden.

Absolut unzuverlässig ist die Berechnung der Leukozytenzahl aus dem Verhältnis der roten zu den weißen Zellen im Trockenpräparate, wobei dann der Leukozytenwert aus der allein ermittelten Zahl der roten Blutkörperchen gewonnen wird. Die Konstruktion eines sog. Zytenquotienten $\frac{\text{Erythrozyt}}{\text{Leukozyt}}$ hat überhaupt keinen Sinn; denn die Bildung der beiden Zellformen ist voneinander unabhängig. Fort also mit solch erzwungenen Relationen, die nur täuschen, ein Spielen mit Zahlen darstellen und nur zu den ärgsten Irrtümern führen.

Bestimmung des Hämoglobingehaltes.

Die Bestimmung des Hämoglobinwertes ist von hervorragendem klinischen und praktischen Interesse. Die heutigen Methoden sind, wenn auch nicht absolut genau, doch an Exaktheit den anderen Untersuchungsmethoden kaum nachstehend.

Es ist ein weitverbreiteter und trotz vielfacher Mahnungen noch durchaus nicht überwundener Irrtum, wenn viele, selbst Ärzte, den Hämoglobinmangel aus der blassen Gesichtsfarbe erkennen wollen. Sahli hat schon vor langen Jahren auf das Irrige dieser Auffassung hingewiesen und die Erklärung gegeben, daß lediglich Undurchsichtigkeit der Haut oder geringer Blutgehalt derselben recht bedeutende Blässe hervorbringen kann. Gewöhnlich sind diese Scheinanämien (s. diese) schon daran erkennbar, daß die Konjunktiva, das Zahnfleisch und die Lippen keineswegs an der Blässe teilnehmen.

---

[1]) Beispiel: Perniziöse Anämie hat 50 und mehr Prozent Lymphozyten. Dies ist nur eine prozentliche Vermehrung; absolut besteht wegen der niedrigen Gesamtzahl der Leukozyten und der verminderten Gesamtblutmenge sogar oft Verminderung. Es ist daher ein grober Irrtum, wenn einzelne Autoren hier an lymphatische Überproduktion, ja sogar an Pseudoleukämie gedacht haben.

Der Geübtere vermag schon den hervorquellenden Bluttropfen einigermaßen zu beurteilen. Nur geringer Übung bedarf es, zu erkennen, ob starke Anämie vorliegt oder nicht.

Läßt man den Bluttropfen auf ein Stück Fließpapier oder saubere Leinwand auffallen, so wird eine approximative Schätzung noch leichter. Darauf basiert die Hämoglobinskala von Tallquist, die jedoch nicht zuverlässig ist und große Fehler (20—30%) hat (s. Liebmann, Zentralbl. f. inn. Med. 1917, Nr. 28).

Die Bestimmungen des Hämoglobins können vorgenommen werden kolorimetrisch und spektrophotometrisch, ferner nach der Sauerstoffkapazität und nach dem Eisengehalt, da sich die Theorie von dem konstanten Sauerstoffbindungsvermögen und dem konstanten Eisengehalt des Hämoglobinmoleküls als richtig erwiesen hat. Diese von Hüfner und seiner Schule aufs entschiedenste verteidigte Ansicht hat in Untersuchungen von Butterfield und Masing volle Bestätigung erfahren; desgleichen treten Bürker und Morawitz für diese Auffassung ein, so daß die eine Zeitlang mehr Anhänger zählende Theorie von Bohr über die Existenz verschiedener Hämoglobinarten mit wechselndem Sauerstoffbindungsvermögen und verschiedenem Eisengehalt kaum mehr haltbar erscheint.

1 g Hämoglobin bindet 1,34 ccm O_2 oder CO bezogen auf 0° und 760 mm Hg.

Auch für Hämoglobin unter krankhaften Verhältnissen ist von den erwähnten Autoren eine völlige Parallele der O_2-Kapazität mit der färberischen Kraft des Hämoglobins nachgewiesen, durch die Bestimmung der O_2-Kapazität mittels Auspumpen des Blutes mit der Quecksilberpumpe nach Bunsen-Geppert und durch die Ferricyanidmethode, bei der Ferricyankali bei der Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin das an das Oxyhämoglobin gebundene Gas quantitativ in Freiheit setzt. Auf diesem Prinzip basieren die Apparate zur Bestimmung der Blutgase von Haldane und Barcroft und Plesch.

Die Ferricyanidmethode gibt bis auf 1% gleiche Werte wie die kolorimetrische (Haldane, Barcroft, Morawitz und Römer).

Auch für Polycythaemia vera sind jetzt von allen Autoren völlige Parallelen zwischen O_2-Kapazität und Hämoglobin festgestellt, in Gegensatz zu früheren Angaben.

Weniger übereinstimmend sind noch die Ansichten über den konstanten Eisengehalt, indem Brugsch inkonstante Werte zu verzeichnen hatte, während die Hüfnersche Schule auf das Hämoglobinmolekül 1 Atom Eisen und den Eisenwert zu 0,336% annimmt. Auch die Frage der Parallele zwischen Hämoglobin und dem daraus entstehenden Hämatin scheint nach Morawitz noch nicht völlig gelöst.

Hämometer von Sahli.

Durch Zusatz von HCl zu einer bestimmten Blutmenge wird salzsaures Hämatin erzeugt und mit einer 1 proz. Lösung von Normalblut in HCl im Vergleichsröhrchen verglichen.

1. Ansaugen des gut fließenden Blutes mit der Kapillarpipette bis zur Marke. Abwischen des der Spitze außen anhaftenden Blutes.
2. Hineinblasen in das Röhrchen, das bis zur Marke 10 mit $^1/_{10}$ n-HCl-Lösung gefüllt ist, und Abwarten 1 Min.
3. Zusatz von Wasser bis zur Farbengleichheit mit dem Vergleichsröhrchen und Ablesung des Wertes. Hierbei mehrfaches Ansaugen von Wasser in die Pipette, um die letzten Hämoglobinmengen aus der Pipette herauszubringen.

Die beiden Gläschen sind in einem durchbrochenen schwarzen Gestell von Hartgummi zur Abblendung des seitlichen Lichtes untergebracht und befinden sich vor einer Milchglasscheibe, die das Licht diffus macht. Dadurch wird der gleiche optische Effekt erzielt, wie wenn die Flüssigkeiten in planparallelen Glaskästchen sich befänden. Für genaue kolorimetrische Bestimmungen werden solche planparallele Glaskästchen verlangt, damit

man völlig gleichmäßig gefärbte Flächen vergleichen kann. Die getroffene Abblendung und die Erzeugung eines diffusen Lichtes ersetzt diese teueren Einrichtungen.

Für niedrige Hämoglobinwerte empfiehlt sich die Verwendung der dreifachen Blutmenge, am besten mit drei trockenen Pipetten.

So wird eine Hb.-Bestimmung mit dem Hämometer, dessen optischer Ablesungsfehler kaum 3% beträgt, in einer Genauigkeit erreicht, wie sie selbst die kompliziertesten und teueren Apparate kaum zu geben vermögen.

Mögliche Fehler. 1. Weil eine Suspension und keine Lösung dem Vergleichsröhrchen zugrunde liegt, so kann es bei längerem Nichtgebrauch zu einer Sedimentierung kommen. Es bildet sich ein schwarzer Niederschlag. Durch leichtes Schütteln der Perle und vielfaches Hin- und Herwenden gelingt es wieder, eine gleichmäßige Suspension zu schaffen. (Heftiges Schütteln ist streng zu vermeiden! Es bilden sich Luftblasen, die eine richtige Vergleichung verhindern und erst langsam wieder verschwinden.)

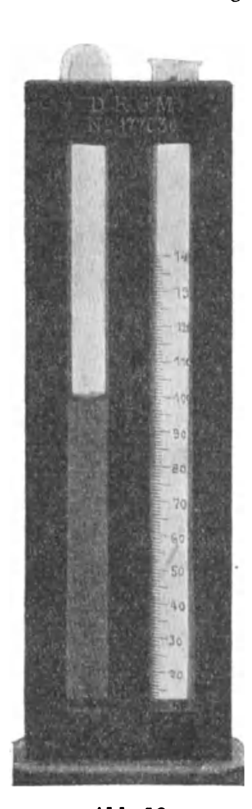


Abb. 12. Hämometer von Sahli.

2. Bei der Herstellung der Standardröhrchen kann ein Fehler dadurch entstehen, daß der Glasbläser den Flüssigkeitsvorrat ungenügend umschüttelt. Weil das salzsaure Hämatin eine Suspension und keine Lösung darstellt, so können dann verschiedene Farbstoffmengen in die einzelnen Röhrchen gelangen. In der Tat wurden anfänglich zu helle Vergleichsröhrchen geliefert und mußte 20—25% des Wertes abgezogen werden. Die neueren Standardröhrchen sind jetzt dunkler, seitdem man diesen Fehler ausgeschaltet hat.

Wichtig ist das Aufbewahren des Röhrchens im Dunkeln, um eine Farbenveränderung zu vermeiden.

Die jetzt gelieferte Farblösung entspricht einem hohen absoluten Hämoglobingehalt. Bürker hat die Farblösung mit dem Spektrophotometer geeicht und gefunden, daß der Wert 100% dem absoluten Hämoglobingehalt des Blutes von 17,2 mg gleichkommt. Man braucht sich daher nicht zu verwundern, wenn ganz Gesunde mit dem neuen Hämometer nicht mehr 100% Hämoglobin besitzen.

Die physiologischen Schwankungen gehen nach Sahli bis zu 20%, so daß Sahli empfiehlt, nicht mehr von Prozenten, sondern einfach von Vergleichswerten zu reden, z. B. Hämometerwert 70. Die Normalwerte sind nun 80 bis 100 Mann und 70—90 für die Frau. In mindestens gleichem Umfang schwanken auch die Erythrozytenzahlen.

Dies ist mir besonders klar geworden, als ich zur Erklärung der Viskositätswerte bei einer großen Zahl von Personen auf die genaueste Ermittlung der R.-Zahlen angewiesen war. Auch da ergaben sich Schwankungen von 4,6—6,0 Millionen.

Interessant ist jetzt, wie diese beiden physiologischen Schwankungen sich zueinander verhalten. Fast ausnahmslos finde ich sie, wie zu erwarten stand, bei anscheinend Gesunden parallel, und daher erhält man denn bei den hohen Werten auch höhere Viskositätswerte.

Der Kliniker möchte nun aber doch einen gewissen normalen Durchschnittswert gerne annehmen, schon deshalb, weil sonst die Berechnung des Färbeindex, dessen Wichtigkeit eine hohe ist, zu kompliziert wird.

Die *Eichung des Hämometers* und die Ermittlung des Prozentwertes kann man in folgender Weise vornehmen:

Ich finde als häufigsten mittleren physiologischen Hämometerwert 90, wenn gleichzeitig die Erythrozytenzahl nahe um 5 000 000 schwankt und

mikroskopisch keinerlei Poikilozytose, Mikrozytose oder Blässe (Hb.-Armut) der Zellen besteht. Unter diesen Umständen ist dann der Viskositätswert 4,2 bis 4,4, bei Serumwert 1,7, der Plasmawert 1,90. Abweichende Viskositätswerte würden auf, abnormes Erythrozytenvolumen schließen lassen, wobei bei Fehlen von Anisozytose alle R. zu groß oder zu klein sein müßten.

Finde ich nun (Fall von leichter Bleikolik, aber auch nach der Heilung und 1 Jahr später ganz gleich) R. = 6,0, Hb. = 90, so ist dies entschieden abnorm, und mikroskopisch erfolgt die Aufklärung durch Anwesenheit von vielen Mikro- und Poikilozyten, vielen blassen R. und dementsprechend zeigt auch der Viskositätswert nicht den bei 6 Millionen zu erwartenden, sondern einen wesentlich niedrigeren Wert.

Ebenso abnorm ist der Hämometerwert 90 bei R. = 4,2, wobei das mikroskopische Präparat als Ursache eine Megalozytose, die Viskositätsprüfung ein zu großes Volumen angibt (Fall von perniziöser Anämie in Remission).

In analoger Weise liegen pathologische Verhältnisse vor, wenn bei R. = 5,0 die Hämoglobinwerte erheblich unter oder über 90 betragen.

Wenn bei einer Reihe von anscheinend völlig Gesunden:

1. die R.-Werte nahe um 5,0 Millionen;
2. die R. mikroskopisch völlig normal sind (keine Aniso-, keine Mikro-Poikilozytose, keine Anisochromie, keine Megalozytose);
3. das Volumen normal ist (erschlossen z. B. aus dem Viskositätswert, entsprechend der R.-Zahl);

und der Hämometerwert jetzt 90 ist, wie ich das in sehr vielen Fällen konstatiert habe, dann dürfen wir für das im Gebrauch befindliche Hämometer diesen Wert = 100% einsetzen, weil dann auch der Färbeindex durchschnittlich 1,0 sein muß. Wir können dann nach Sahli von *korrigierten Prozentwerten* des Hämoglobins sprechen.

Physiologisch, wenigstens für den Erwachsenen, sind wohl nur parallelgehende R.- und Hb.-Schwankungen, z. B. R. 4,5, Hb. 90%, R. 5,5, Hb. 110%, bei normalen R.-Verhältnissen (Form, Größe, Hb.-Füllung, Volumen), und dann sind auch die Viskositätswerte parallel, wie sie schon aus der R.-Zahl theoretisch abgeleitet werden können. In diesen Fällen ist dann auch bei Schwankungen der Werte der Färbeindex immer = 1,0.

Eine weitere Eichung ist möglich mit dem Spektrophotometer (Bürker), mit dem Pleschschen Kolbenkeilhämogasometer (oder mit dem Fleischl-Miescherschen Apparat). Ich finde dann Hämometerzahl 90 = 20 Volumenprozent Sauerstoffkapazität für den Erwachsenen, sofern die gleich strengen Bedingungen wie oben zu Recht bestehen.

Über Eichung von Hämometern s. auch Schall, Monatsschr. 1919, S. 214 u. Sunger, ibid. S. 622. Dunger, Zeitschr. klin. Med. **91**, 65, 1921. Meulengracht, Fol. häm. Arch. **27**, 1. 1921.

Das Hämoglobinometer von Sahli-Gowers enthält im Vergleichsröhrchen Pikrokarminlösung, die in ihrer Farbe ungefähr einer 1 proz. Lösung des normalen Blutes entspricht. Weil hier nicht chemisch identische Lösungen verglichen werden, ist die Methode nicht genau und deshalb heute verlassen.

Das Fleischl-Mieschersche Hämometer ist eine weitgehende Verbesserung des ursprünglichen, heute unbrauchbaren Apparates, dessen gute Prinzipien beibehalten sind. Doch auch in dieser Form ist das Instrument durch das Hämometer überholt und überall verdrängt, so daß es kaum mehr Anwendung findet. Beschreibung s. 2. Aufl.

Das Kolbenkeilhämometer von Plesch.

Lit.: Chromophotometer von Plesch, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1907, S. 374; Zeitschr. f. klin. Med. **63**, 1907; Zentralbl. f. Physiol. **23**, 957, 1910; Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 406 u. Dtsch. Arch. **99**. 1910.

Man saugt mit der beigegebenen Pipette bis zur Marke Blut und verdünnt sofort auf $^1/_{100}$ durch CO-haltiges Wasser, indem man in ein Kölbchen mit Wasser Leuchtgas einströmen läßt. In wenigen Minuten ist eine genügende Menge CO physikalisch vom Wasser absorbiert.

Man kann durch wiederholte Ablesungen den gefundenen Wert kontrollieren. Die Fehlerbreite beträgt nur 2—4% und allmählich lernt man die Ablesung immer genauer vornehmen.

Das Keilhämometer von Grützner (Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 14) beruht auf ähnlichen Prinzipien wie das Fleischl - Mieschersche Instrument. Die Herstellung eines stets gleichmäßig beschaffenen und haltbaren Keils ist aber auf fast unüberwindbare Schwierigkeiten gestoßen.

Das Hämometer von Haldane (Journ. of physiol. **26**, 501) beruht auf der Erfahrung, daß Hb. und die gasanalytischen Werte völlig parallel gehen Es wird der Vergleich mit CO-Hb.-Lösung vorgenommen, indem das Blut mit Aq. dest. lackfarben gemacht und jetzt durch Einleitung von Leuchtgas die Umwandlung in CO-Hb. durchgeführt wird.

Abb. 13. Kolbenkeilhämogasometer.

Das Hämokolorimeter von Autenrieth und Königsberger. Hier wird wie beim Sahlischen Hämometer salzsaures Hämatin erzeugt, der Vergleich aber nicht mit einer Suspension von salzsaurem Hb., sondern mit einer optisch als gleichwertig erklärten, haltbaren Lösung vorgenommen. Der Apparat hat sich gut eingebürgert. Er ist aber physikalisch nicht so gut begründet wie das Sahlische Hämometer, und auch praktisch ziehe ich das Sahlische Instrument entschieden vor.

Das Hämatospektrophotometer von Vierordt-Hüfner ist sehr teuer und kompliziert, und steht daher nicht einmal in den ersten Kliniken in Anwendung. Durch Exaktheit soll dieses Instrument sich besonders auszeichnen; doch enthält die Literatur auch Angaben, daß Fehler bis zu 5% vorkommen. Plesch bestreitet (Fol. haematol. **9**, 164) mit vielen Gründen die Exaktheit der Ergebnisse, während Bürker das Instrument nach vielfachen Prüfungen und eigenen Verbesserungen für das zuverlässigste hält. Ich verweise auf die Publikation von Hüfner (Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 562).

Die umständliche *kolorimetrische Doppelpipette* von Hoppe-Seyler verwendet als Vergleichsflüssigkeit eine CO-Hb.-Lösung (Zeitschr. f. physikal. Chem. **16**).

Die Hämoglobin-Skala von Tallqvist enthält eine empirisch festgestellte Reihe von Farben, die in ihren Abstufungen ungefähr den Farbentönen von Blutlösungen entsprechen, deren Hb.-Werte je 10% auseinanderliegen. Man bringt einen Bluttropfen auf das der Skala beigegebene Filtrierpapier, worin er sich verteilt und bald eintrocknet. Jetzt kann die Färbung mit der Skala verglichen und der ungefähre Hb.-Wert eruiert werden.

Das Kolorimeter von Bürker (Leitz) vergleicht Blut, reduziert durch einige Körnchen Natriumhydrosulfit, mit einer haltbaren Lösung von reduziertem Hb. mit Hilfe eines Eintauchkolorimeters. Bürker hält die Messung für mindestens bis auf 1% genau. Dieses Instrument wird zweifellos als eines der besten in Zukunft weite Verbreitung finden, besonders da es vom Autor in genauester Weise geeicht herausgegeben wird.

Literatur über Hämoglobin, Sauerstoffbindungsvermögen, Eisengehalt, Lichtabsorption.

Bohr in Nagels Handb. der Physiol. **1**, 1. 1905. — Bornstein u. Müller, Arch. f. d. ges. Physiol. 1907, S. 470. — Brugsch, Fol. haematol. **9**, Arch., S. 210. — Bürker, Monogr. der Hb.-Bestimmungen in Tigerstedts Handb. d. physiol. Methoden 1910, Lit.! — Bürker (Eichung), Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 14; Arch. f. d. ges. Physiol **142**; Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 571. — Butterfield (Photometrie des Blutfarbstoffes), Hoppe-Seylers Zeitschr. 1912, S. 439; Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 1909. — Dreyer, Lancet

199, 588. 1920 (Tagesschwankungen). — Haldane u. Smith, Amer. journ. of physiol. **16**, 468. 1894. — Herzfeld u. Klinger, Biochem. Zeitschr. **100**. 1919 (Hämochrom). — Hüfner, Arch. f. d. ges. Physiol. 1894, 1901, 1902 u. 1904. — Hüfner u. Gausser, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1907, S. 209. — Kraus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **42**. — Lavialle, Soc. biol. **83**, 637. 1920. — Lommel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. 1906; **92**. 1907. — Masing, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1910. — Masing u. Siebeck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910. — Meulengracht, Nord. Ref. Fol.-haematol. **18**, 32. — Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908. — Morawitz u. Röhmer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908. — Mohr, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **2**, u. Kongr. f. inn. Med. 1905. — Müller, Eigenschaften des Hb. Fol. haematol. **14**, 251. 1913. — Oerum, Hb.-Bestimmung. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 1225. — Sahli, Untersuchungsmethoden, 6. Aufl. — Plesch, Objektive Hämoglobinometrie. Biochem. Zeitschr. **1**. 1906. — Robscheit, Journ. of biol. chem. **41**, 209. 1920. — Senator, Zeitschr. f. klin. Med. **60**. 1907. — Stäubli, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2429. — Welker, Hb.-optische Konstanten. Klin. Zentralbl. **13**, 281. — Wertheimer, Biochem. Zeitschr. **106**, 12. 1920.

Physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden des Blutes.

Es gibt eine große Zahl weiterer Faktoren, außer Hb.-Wert, R.- und L.-Zahl des Blutes, die zu kennen wichtig wäre, und die viele tiefe Einblicke in die Blutpathologie geben könnten. Hierher zählt in erster Linie die Erkennung des *Eiweißgehaltes von Blutserum und Blutplasma* und sein meist genau entsprechender Ergänzungswert, der *Wassergehalt.*

Lange Zeit fehlte es an sicheren und einfachen Methoden, und es wurden dafür ihrer Natur nach sehr komplexe Werte, wie spez. Gewicht von Blut, Plasma und Serum und Trockenrückstand von Blut und Serum bestimmt, die keine sicheren Einblicke gestatten konnten.

Abgesehen davon, daß früher schon in der Blutentnahme bei diesen Methoden viele Fehler gemacht wurden, die erst später erkannt worden sind, sind die Ergebnisse schwer zu deuten. Heute sind wir durch die vortreffliche Methode der Refraktometrie, um deren Einführung in die Klinik sich vor allem Reiss große Verdienste erworben hat, in den Stand gesetzt, ganz zuverlässige, nicht komplexe Werte zu gewinnen, die heute zu den wichtigsten Befunden der klinischen Hämatologie zählen.

Durch die Kombination von Refraktometrie und Viskosimetrie gelang es mir dann, eine einfache Bestimmung von *Albumin* und *Globulin* im Serum nach den physikalischen Eigenschaften der Proteine herbeizuführen. Mein Mitarbeiter Rohrer hat in eingehenden Studien die Methode als durchaus zuverlässig bewiesen und die Ablesung der Werte durch graphische Darstellung leicht gemacht.

In weiteren Forschungen an meinem Institut konnte dann Alder eine klinisch brauchbare Bestimmung der *Volumenprozente* der körperlichen Elemente des Blutes auf der Basis der Refraktometrie ermitteln und bald auch den Nachweis erbringen, daß schon die Viskosimetrie von Gesamtblut und Plasma auf einfache Weise gute Werte der Volumenprozente zutage fördert und daß die graphische Darstellung auch hier die Ablesung einfach gestaltet.

Ein kleiner Schritt führte dann bei der Kenntnis von Blutkörperchenvolumen und R.-Zahl zu der Bestimmung der *durchschnittlichen Größe des einzelnen roten Blutkörperchens*, ausgedrückt in μ^3, so daß ein für die Beurteilung der Anämien ebenfalls recht wertvoller Anhaltspunkt gewonnen worden ist.

Indem ich auch auf die klinische Bewertung der *Serumfarben* hingewiesen habe, besonders für die Diagnose von echter Chlorose und von perniziöser

Anämie, ist weiteres Neuland gewonnen worden. Es kann jetzt der Bilirubingehalt des Serums, der die Farbe so gut wie ausschließlich bedingt, in zuverlässiger Weise ermittelt werden.

So stehen wir heute zur Beurteilung vieler wichtiger Blutbefunde auf ganz anderem Boden als noch vor wenigen Jahren, und für die klinischen Fragestellungen liegt ein weites Feld der Betätigung offen.

Viskosität des Blutes.

Die innere Reibung des Blutes oder die Viskosität ist heute auf einfache und rasche Weise meßbar und bietet in vielen Krankheitsfällen großes Interesse.

Die Viskosität vermag uns bei Herabsetzung der Viskositätswerte Hinweise auf Anämien, bei Erhöhung auf Plethora (Polyglobulie und Polyzythämie) zu geben. Bei hohen Werten kann aber auch eine Zunahme der weißen Blutzellen Ursache sein.

Ein Auseinandergehen der Hb.- und Viskositätszahlen läßt eine Verschlechterung der Serumbeschaffenheit erwarten, ein relativ hoher Viskositätswert bei relativ niedrigen Hb.-Zahlen muß sofort an abnorm große rote Zellen (perniziöse Anämie) oder an relativ recht hohe Erythrozytenwerte denken lassen.

Die Viskosität kann in wenigen Sekunden bestimmt werden und gibt die rascheste Orientierung. Außerdem bietet sie eine glänzende *Kontrolle für die Richtigkeit der Hb.-, R.- und L.-Bestimmungen*, so daß sie für jede wissenschaftliche Untersuchung nicht mehr entbehrt werden kann.

Von den zahlreichen bisher konstruierten Viskosimetern stehen am meisten diejenigen von Hess und Determann im Gebrauch; daneben gibt es noch eine große Zahl anderer Instrumente.

Das Heßsche Instrument ist nicht nur das einfachste — wodurch eine Menge von Fehlern, die in der Untersuchung selbst sich einschleichen können, dahinfallen —, sondern nach dem heutigen Stande der Kritik, z. B. nach Kagan von der Sahlischen Klinik, das zuverlässigste, insbesondere für die Bestimmung der hohen Viskositätswerte.

Das Viskosimeter benutzt das Poiseuillesche Gesetz, wonach Flüssigkeiten bei gleicher Temperatur und gleichem Druck in gleichen Kapillaren in ihrer Fortbewegung nur noch von dem Verhalten der inneren Reibung abhängig sind. Dieses Gesetz ist zwar für die so kompliziert und ungleich zusammengesetzte Blut„flüssigkeit" nicht ganz gültig, zumal die festen Teile, die Erythrozyten, einen zu beträchtlichen Anteil ausmachen. Das ist besonders in der Studie von Schibig klargelegt. Für praktisch klinische Zwecke aber genügt uns der annähernd richtige Wert, den wir erhalten.

Heß (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**) hat ferner gezeigt, daß das Poiseuillesche Gesetz außerdem nur für starke Druckdifferenzen (für den Apparat von Hess Druck von 20—30 cm Hg) gilt, und daß in vielen Fällen, bei hochviskösem Blut, die Apparate von Hirsch und Beck, sowie Determann, nicht mehr den Gültigkeitsbereich des Poiseuilleschen Gesetzes erreichen, mithin physikalisch unrichtig sind.

Wir verstehen jetzt, warum man mit jenen Apparaten so enorme Viskositätswerte (bis 24,5) gemessen hat, die von vornherein aus hämodynamischen Gründen als ganz unwahrscheinlich erscheinen mußten und tatsächlich beim Hessschen Instrument auch nicht annähernd mehr erreicht werden.

Das Viskosimeter von Hess.

Das Prinzip des Apparates besteht darin, daß man durch kräftiges Ansaugen mittels eines starken Gummiballons von einem T-Schlauch aus gleichzeitig, und unter völlig gleichem Druck, Blut, und in einem zweiten Röhrchen

destilliertes Wasser durch gleiche Kapillaren durchtreten läßt. Bei dieser Anordnung des Apparates hängen die Durchflußvolumina von Wasser und Blut nur noch von dem Viskositätsgrade ab. Indem man die ansaugende Kraft für das Blut bis zu einem gewünschten Durchflußvolumen, das gleich 1 gesetzt wird, einwirken läßt, zeigt in dem andern Meßröhrchen für Wasser sofort das durchgetretene Wasservolumen die relative Viskosität des untersuchten Blutes an.

Die Blutentziehung muß so gemacht werden, daß der zur Untersuchung nötige Tropfen rasch und ohne besonderen Druck erhalten wird. Dies ist leicht zu erreichen, wenn man dem Patienten unmittelbar vor der Bestimmung ein Handbad (ca. 40° C) gibt. Die hierdurch und durch das folgende Abreiben und Frottieren hervorgerufene aktive Hyperämie hat außerdem noch die wichtige Folge, daß man das Blut aus kräftig durchgebluteten Geweben erhält, in welchen es nicht bereits Veränderungen erlitten hat, wie dasjenige aus träge durchgebluteten Geweben oder das unter Druck entnommene Blut.

Die Versuchstemperatur, welche das neben den Kapillaren befestigte Thermometer angibt, soll möglichst zwischen 17 und 23° liegen, was im Krankenzimmer bei geeigneter Untersuchungszeit leicht zu erreichen ist. Die innerhalb dieser genannten Tem-

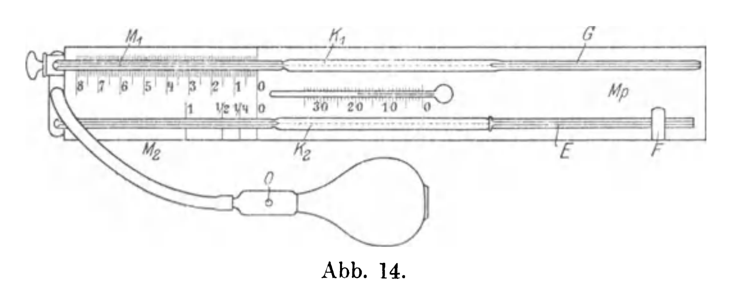


Abb. 14.

peraturgrenzen bestimmten Werte bedürfen keiner Temperaturkorrektur. Die größten Fehler, welche nämlich unter diesen Bedingungen zustande kommen können, betragen ± 3% (20° C als mittlere Zimmertemperatur angenommen), Beträge, welche bei der Beurteilung der gefundenen Werte für klinische Zwecke vollständig außer Betracht fallen. Bei größeren Abweichungen der Versuchstemperatur wird diesen dadurch mit großer Annäherung Rechnung getragen, daß man für jeden Grad über 20° je 0,8% des gefundenen Wertes addiert und für niedrigere Werte als 20° ebenso für jeden Grad 0,8% abzieht.

Hess gibt jetzt auch ein größeres Laboratoriumsmodell mit Wassermantel zur Erreichung konstanter Temperatur heraus.

Für die Vermeidung und Beseitigung von Störungen und Fehlerquellen werden dem Apparate besondere Vorschriften mitgegeben; besonders notwendig ist die stete und sofortige Reinigung der Blutkapillare mit konzentriertem Ammoniak. Zur Vermeidung aller Störungen ist dringend anzuraten, augenblicklich nach der Ablesung des Viskosimeterwertes die Blutsäule aus der Meßröhre und der Kapillare zurückzutreiben und sofort mehrmals mit Ammoniak zu reinigen; nur in dieser Weise kann das Gerinnen in der Blutkapillare vermieden werden.

Man tut gut, sich in den Gebrauch des Instrumentes zuerst mit Zuckerlösungen, Alkohol, Blutserum usw. einzuüben, damit nicht bei der ersten Anwendung für die Viskosimetrie des Blutes der Ungeübte Gerinnung bekommt und das Instrument unter Umständen zur Reparatur schicken muß. Wenn einigermaßen Übung in der Handhabung des Instrumentes erzielt ist, so wird eine Gerinnung niemals eintreten.

Die Viskosität η ist eine sehr komplexe Größe und von zahlreichen Einzelfaktoren abhängig. Dabei sind die Änderungen bei normalen oder hohen η-Werten besonders starke, weil die Zunahme der η-Werte nach einer Hyperbelkurve und nicht nach arithmetischer Progression erfolgt (Begründung dieser Tatsache s. Hess, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**; 1911).

So sieht man schon auf geringe Stauung (Determann, Hess u. a.) η ganz bedeutend ansteigen, während z. B. das Hb. noch wenig zugenommen hat. Mithin ist die Viskositätsmessung besonders berufen, die Blutentnahme (S. 6/7) zu kontrollieren. Mit dieser Methodik ist es dann auch leicht, zu zeigen, daß manche unvorsichtige Venenpunktionen in ganz unberechenbarer Weise gestautes Blut zur Untersuchung liefern und überhaupt bei mehrfachen Untersuchungen nie zu einem konstanten oder auch nur vergleichbaren Werte führen, während nach warmem Handbade das arterialisierte Blut der Finger bei mehrfachen Prüfungen immer in konstanten Werten herausströmt. Zahllose eigene Kontrollen gestatten mir diese Angabe.

Der Viskositätswert des Blutes ist nach heutigem Wissen und eingehenden eigenen klinischen Studien von folgenden Faktoren abhängig:

1. vom Viskositätswert des Serums oder Plasmas = η_1 und η_2;
2. vom Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen (wichtigster Faktor!) und damit auch von der Zahl der R.;
3. vom Hb.-Wert; fast immer entspricht aber dem höheren Hb.-Gehalt auch ein größeres R.-Volumen;
4. bei erheblicher Leukozytose von der Zahl und dem Gesamtvolumen der weißen Zellen;
5. von der Größe und dem Volumen der Einzelzelle der R.;
6. von der Beschaffenheit dieser Zellen, z. B. von der Hb.-Füllung und dem Wassergehalt, aber auch von dem inneren Bau der R.;
7. von der Kohlensäure des Blutes.

Es ist leider nicht möglich, an dieser Stelle alle Punkte eingehend zu begründen, und ich muß auf die Arbeiten von Hess, Determann (Monographie), Adam, Kagan verweisen; dagegen will ich doch alles Wichtige kurz durch einige Beispiele belegen.

1. Die Werte des Serums (Plasma weicht davon in der Regel um 0,2—0,3 ab) betragen normal 1,7—2,0. — Mein tiefster Wert war bisher 1,45 (perniziöse Anämie), mein höchster 2,84—2,60, wiederholt im Laufe eines Jahres bei der gleichen Patientin (Arthritis chron. und Atherosklerose) festgestellt. Dabei waren die R.-Werte zwischen 4,2 und 4,5, die Hb.-Zahlen zwischen 92 und 70; also stets hohe Eiweißwerte (9—10%).

Da nach den experimentellen Forschungen die Salze an sich auf die innere Reibung keinen Einfluß haben (Hess) und nach den Literaturangaben der Kohlensäuregehalt keinen merklichen Einfluß auf den Serumwert besitzt, so ist dieser so gut wie ganz vom Eiweißgehalt abhängig und kann (s. S. 50) für diesen als wichtiger indirekter Anhaltspunkt dienen (gewisse Einschränkung s. S. 50). Erniedrigter η_1-Befund zeigt uns daher wohl mit Sicherheit Hydrämie an, während aus später zu erwähnenden Gründen normale Werte in gewissen seltenen Fällen (Nephritis) Hydrämie noch nicht ganz ausschließen.

2. Die Abhängigkeit des η von der Erythrozytenzahl ist eine augenfällige und verrät sich (bei Färbeindex 1,0!) durch eine Hyperbelkurve, die bei steigender R.-Zahl rapid in die Höhe geht. Auf S. 68 findet sich bei gleicher R.-Größe die Viskositätskurve der steigenden R.-Volumenprozente in einem Koordinatensystem. Die Abhängigkeit der Viskosität ($\eta - \eta_2$) ist so groß, daß daraus direkt eine Methodik der Volumenbestimmung möglich ist. Natürlich gehen aber die η-Werte nicht einfach mit den R.-Werten parallel, weil eben die R. klein oder groß sein können und die Viskosität vor allem mit dem Volumen ansteigt.

3. Eine gewisse Beziehung des Wertes η zum Hb. ist allen Untersuchern ganz klar geworden. Es kann aber von einer Parallele des Viskositätswertes mit dem Hb.-Wert nicht die Rede sein.

So finde ich bei Hb. 100% η zwischen 3,6 und 5,4 schwanken und bei 30—35% η zwischen 1,9 und 2,8, entsprechend den ganz verschieden großen Volumenwerten. Daher

kann ich der Ermittlung des Quotienten Hb./η, den Bachmann vorschlägt, nicht größeren Wert beilegen. Immerhin muß man zugeben, daß η größere Parallele mit dem Hb. zeigt als mit der R.-Zahl; das erscheint natürlich, weil nur gut Hb.-haltige Zellen ein größeres Volumen der korpuskulären Elemente ausmachen.

4. Da die innere Reibung von der Zahl der zirkulierenden Zellen stark abhängig ist, so macht eine starke, besonders eine leukämische Leukozytose eine erhebliche Steigerung, wie man bei der Prüfung des leukämischen Blutes sofort findet. Dagegen ist ein Schwanken der weißen Blutkörperchen um die Normalwerte herum erfahrungsgemäß ohne ersichtlichen Einfluß, ebenso eine Verschiebung der Leukozytenarten innerhalb der Normalzahl um ca. 10 000 L. Anders ist es dagegen bei Leukämie.

Beispiel:

Myelose S. Hb. 60% R. = 2,907. W. = **387,000.** $\eta = 7,7$. $\eta_2 = 1,9$
gleicher Fall bestrahlt: Hb. 82% R. = 4,190. W. = **19,500.** $\eta = 3,7$.

dagegen:

Lymphadenose L. Hb. 65% R = 3,052. W. = **577,000.** $\eta = 4,0$. $\eta_2 = 1,62$
bestrahlt: Hb. 68% R = 3,150. W. = **35,000.** $\eta = 2,7$.

370,000 der großen myeloischen Zellen bedingen eine η-Differenz von mindestens 4,0 (Rote sind noch gestiegen), 540,000 der kleinen Lymphozyten eine solche von **1,3**.

5. Der *entscheidende Faktor* bei der Viskosimetrie ist das *Volumen der zirkulierenden Zellen,* wobei nach physikalischen Gesetzen große Zellen eine viel stärkere innere Reibung bedingen als kleinere. Dafür gibt es zwei sehr schöne Beispiele. Eine starke Vermehrung kleiner Lymphozyten bei lymphatischer Leukämie steigert η nur gering, während eine ungefähr gleich große Zunahme der myeloischen Zellen einen viel stärkeren Ausschlag gibt.

Das zweite Beispiel betrifft die Megalozyten der perniziösen Anämie im Gegensatz zu den zur Mikropoikilozytose neigenden Erythrozyten der sekundären Anämie. So ist es auffällig, daß selbst bei perniziösen Anämien trotz enorm niedrigen Erythrozyten- und Hb.-Werten die Differenzen zwischen η und η_1 (oder η_2) immer sehr deutliche und bei allen Prüfungen konstante blieben, während schwere sekundäre Anämie die Unterschiede sehr gering ausfallen läßt.

Beispiele: Perniziöse Anämie. Selbst bei **13%** Hb. η und η_1 noch aufs deutlichste um 0,3 verschieden, während bei 10% Hb. bei den vielfach kleinen (und hämoglobinarmen!) Erythrozyten einer Karzinosis Bachmann $\eta = \eta_1$ fand (1,6). Dies beruht aber wohl doch nur auf einer Ungenauigkeit der ersten Viskosimeter. Eine Differenz, wenn auch eine kleine, muß vorhanden sein und habe ich stets gefunden.

Es können daher die Viskositätsuntersuchungen hier klinischen Wert für die Diagnose der perniziösen Anämie haben. Vor allem wichtig ist aber, daß sie die erhebliche Megalozytose der perniziösen Anämie, die ja zu Unrecht von einzelnen Autoren bestritten oder als nicht erheblich (Grawitz) hingestellt worden ist, auf dem Wege einer ganz anderen Beweisführung bestätigen. Die Viskositätsuntersuchung zeigt in einwandfreier Weise, daß die Zellen der perniziösen Anämie ein ganz erheblich größeres Volumen haben. Wir haben gesehen, daß Mikropoikilozyten wegen der geringen Volumina η sehr gering beeinflussen. Wenn ja zugegebenerweise auch diese Zellen meist bei perniziöser Anämie da sind und η herabdrücken, so muß die ausschlaggebende Bedeutung der Megalozyten eine besonders große sein, da sie selbst die Mikropoikilozytose im Viskositätswert so weit überkompensieren.

6. Schließlich ist nicht allein die Größe der roten Zellen von Einfluß, sondern auch die Beschaffenheit, wobei es in erster Linie auf die Hämoglobinfüllung (den Färbeindex) ankommt. Es ist ganz klar, daß es für die innere Reibung nicht gleichgültig sein kann, ob Zellen gegeneinander drücken, die hämoglobinarm und daher plasmareich, oder strotzend mit Hb. gefüllt und gespannt sind. Im letzteren Falle ist die Oberflächenspannung eine viel größere und der Widerstand bei der Reibung ein weit höherer.

7. Die Kohlensäure hat Einfluß, indem sie die osmotischen Verhältnisse ändert (s. S. 60). Es treten bei der Anwesenheit von erheblichen Mengen

Kohlensäure Cl′-, CO_3''-, SO_4''-, NO_3'-Ionen in die Erythrozyten ein und ändern das R.-Volumen und damit die Viskosität.

Es ist schon lange das größere Volumen der Erythrozyten des Venenblutes bekannt, und dementsprechend ist daher auch die Viskosität des Venenblutes höher gefunden als diejenige der arteriellen (s. eigenen Wert S. 68 oben).

Es frägt sich nun, ob die Kohlensäure bei den Schwankungen des arteriellen Blutes eine nennenswerte Rolle spielt. Nach bisheriger Erfahrung ist das unwahrscheinlich, weil fast alle Schwankungen nach den 1—6 aufgezählten Gründen so gut wie restlos erklärt und die Unterschiede zwischen arterialisiertem Fingerbeerblut und Venenblut gering sind.

Ganz besonders gering wird der Einfluß der Kohlensäure auf das arterielle Blut der schweren Anämien sein, weil hier das Objekt für den Angriff der Kohlensäure, die roten Blutkörperchen, so außerordentlich reduziert ist.

Bachmann (in Schibig) suchte den Einfluß der Kohlensäure an defibriniertem Blute viskosimetrisch nachzuweisen, konnte aber keine Erhöhung entdecken. Damit dürfte die geringe Bedeutung des Kohlensäureeinflusses auf die Blutviskosität erwiesen sein.

8. Die Salze des Serums an sich hätten zwar keinen Einfluß, aber indirekt können sie freilich — und, wie es scheint, in gar nicht unbedeutender Weise — η verändern, indem sie die Oberflächenspannung des Serumeiweißes verändern und ferner bei Anwesenheit von viel Kohlensäure durch die oben erwähnten osmotischen Vorgänge das R.-Volumen verändern. Nach den meisten Untersuchungen ist aber der Salzgehalt des Serums (s. S. 56) ein sehr konstanter und nur geringen Schwankungen unterworfen. Freilich ist das bei Nephritis unter Umständen ganz anders, und ähnliche Abweichungen des Salzstoffwechsels kommen, wenn auch seltener, doch vor.

9. Daß auch die Blutplättchen eine Rolle spielen, ist wenig wahrscheinlich, weil sie ihrem Volumen nach so kleine Elemente sind. Dieser Faktor darf daher wohl praktisch vernachlässigt werden.

Es stellt somit der Wert η die eine Seite einer Gleichung dar, bei der auf der andern Seite mindestens acht variable, zunächst unbekannte Faktoren stehen. Dabei gestaltet sich das Zusammenwirken dieser Unbekannten bei dieser dynamischen und nicht statischen Prüfung nicht als Summation, sondern nach Art einer Hyperbelkurve, wenigstens zum Teil und besonders bei den hohen Zahlen. Nun lassen sich aber die meisten dieser Unbekannten rasch ermitteln.

1. η_2 durch Viskosimetrie des Plasmas oder η_1 des Serums nach spontaner Gerinnung, nachdem man ca. 20 spontan ausfließende Bluttropfen in ein peinlich sauberes Gläschen aufgefangen und eingeschlossen hat.
2. R. durch besonders genaue Zählung (s. S. 29).
3. Korrig. Hb.-Prozente durch Messung.
4. L. durch Zählung.
5. Volumen durch mikroskopische Untersuchung des Ausstrichpräparates, das sofort wichtige Anhaltspunkte ergibt, oder nach den Methoden von S. 67 und 68.
6. Durch Ermittlung des Färbeindex.
7. Evtl. gasanalytisch.
8. Nur durch chemische Analyse.

Die Werte 1, 2, 3, 4, 5, 6 müssen bei jeder eingehenden Blutuntersuchung ermittelt werden.

Der Wert 7 scheint bei Abwesenheit von Stauung und Atemnot physiologisch für Fingerbeerblut nach Handbad ohne Einfluß und darf vernachlässigt werden. Für starke Anämien spielt er gar keine Rolle.

Der Wert 8 fällt, von Nephritis und einigen andern Störungen des Salzstoffwechsels abgesehen, wegen der großen Konstanz der Serumsalze außer Betracht.

Mithin gibt η eine ausgezeichnete und sehr erwünschte Generalkontrolle über die Richtigkeit der unter 1—5 ermittelten Zahlen.

Jede Abweichung des η von der nach den Ermittlungen 1—5 zu erwartenden Größe ist eine Aufforderung, eine Erklärung für das Ungewöhnliche zu suchen, und bringt damit eine wesentliche Vertiefung unseres Wissens und Denkens.

Nicht selten ist ein Zurückbleiben des η gegen die sonstige Erwartung in einem niedrigen oder hohen η_1-Werte zu suchen. In andern Fällen prägt sich in der Abweichung aufs deutlichste die Volumvergrößerung der R. aus (so bei allen Fällen perniziöser Anämie) oder der hohe Färbeindex, für dessen Richtigkeit und Bedeutung die Gleichung einen glänzenden Beweis gibt.

Auch für ganz kursorische, orientierende Blutuntersuchungen eignet sich die Viskositätsprüfung aufs allerbeste.

Ermittle ich beispielsweise Hb. 100, so muß η mindestens 4,2 betragen, sonst ist R. so gut wie sicher erniedrigt.

Oder habe ich Hb. = 50% und $\eta = 3{,}5$, so weiß ich, daß die Erythrozytenzahl bedeutend höher als 2,5 Millionen ausfallen muß, oder daß in selteneren Fällen der Serumwert oder der F.-I. abnorm sind, und zwar in diesem Beispiele der F.-I. notwendig erhöht.

Aus meiner eben gegebenen Darstellung dieser Verhältnisse ersieht man, wie *außerordentlich wichtig* und *wertvoll die Analyse des komplexen Wertes* η und wie leicht eine große Zahl Einzelfaktoren von maßgebender Bedeutung eruierbar ist. *Die Viskositätsbestimmung gehört heute zu jedem genauen Blutbefund.*

Es sollten also keine Arbeiten sich lediglich mit den Schwankungen des η unter diesen oder jenen physiologischen oder pathologischen Bedingungen beschäftigen, ohne nicht den Einfluß auf die Einzelfaktoren zu berücksichtigen. Nur so können über die stattgefundenen Veränderungen Einblicke gewonnen werden, während die nackte Zahl des so komplexen η wenig oder nichts sagt und zu groben Täuschungen führt.

Es ist in der Tat unglaublich, welche „Arbeiten" über die Blutviskosität uns der Literaturstrom gebracht hat. Da gibt es Leute, die unter völliger Vernachlässigung aller anderen Blutuntersuchungen Veränderungen des η bei Quecksilbervergiftung, Basedow, Struma, bei Perityphlitis, Eklampsie, ja (Valdameri, Zentralbl. f. inn. Med. **7**, 519) sogar vor und nach Entfernung adenoider Vegetationen bekanntgegeben haben und damit bezeugen, daß sie nicht den kleinsten Begriff von der Entstehung des Wertes η besitzen; aber selbst unsere besten Zeitschriften nehmen solche Machwerke auf.

Auch in der Konstruktion der unsinnigsten Relationen (η : Gerinnungszahl, η : maximalem Blutdruck, η abhängig vom Wert Neutrophile : Lymphozyten (Holmgreen, Gullbring) ist geradezu Tolles geleistet worden.

Bei genauer Berücksichtigung anderer Faktoren ermöglicht uns die Viskositätsprüfung von Blut und Plasma endlich die Ermittlung des R.-Volumens (S. 68), und der Viskositätswert des Plasmas oder Serums ergibt ferner Einblicke in den Eiweißgehalt (S. 50).

Literatur über Viskosimetrie.

Adam, Zeitschr. f. klin. Med. **68**. 1909. — Aebly, Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 1. 1920. — Amerling, Poln. Ref. Fol. haematol. **15**, 243. — Bachmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908; Med. Klin. 1909, S. 1365; 1910. — Beck u. Hirsch, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **54**. 1905. — Bence, Zeitschr. f. klin. Med. **58**. 1906; Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 590. — Bircher, Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 1. 1920. — Blunschy, Inaug.-Diss. Zürich 1908. — Bolle, Inaug.-Diss. Berlin 1909. — Breitner, Ref. Fol. haematol. **2**, 448. — Burton-Opitz, Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 1900; **112**, 1906; **119**. 1907; eig. Viskosimeter, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **5**. 1908. — Cesana, Arch. di fisiol. 1907. — Cmunt, Med. Klin. 1912, S. 1393. — Dandler, Fol. haematol. **26**, 65. 1920. — Determann, Monogr. 1910; Bergmann, Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 1906; Med. Klin. 1909, Nr. 24; Kongr. f. inn. Med. 1910 u. 1911. — Determann u. Bröking, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 994. — Ferrai, Ref. Fol. haematol. 1904, Nr. 10. — Glaubermann, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1991. — Gulbring, Monogr. Stockholm 1913. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **30**, 1. 1914. — Hatschek, Kolloid-Zeitschr. **27**, 163. 1920. — Hess, Vierteljahrsschr. d. Naturf.-Ges. Zürich 1906; Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1907, Nr. 3; Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 32 u. 45; Wien. klin. Rundschau

1908, Nr. 38; Med. Klin. 1909, Nr. 37; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94.** 1908; Zeitschr. f. klin. Med. **71.** 1910; Arch. f. d. ges. Physiol. **140**; Zeitschr. f. klin. Med. **74,** 428. 1912; Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 1912, S. 93; Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 197; Arch. f. d. ges. Physiol. **180,** 61. 1920. V. mit Temperaturregulierung. Kolloid-Zeitschr. **27,** 154. 1920. — Heubner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53.** 1905. — Heusler, Inaug.-Diss. Zürich 1908. Zusammenfass. d. Lit. bis 1908! — Hirsch u. Beck, Dtsch. Arch. f. inn. Med. **69** u. **72.** 1900. — Höber, Zusammenfass. Ref. in Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1908. — Holmgren, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 217. — Jorns, Med. Klin. 1909, S. 1049. — Kagan, Dtsch. Arch. f. inn. Med. **102.** 1911. — Kämmerer u. Waldmann, Dtsch. Arch. f. inn. Med. **109,** 524. 1913. — Koranyi u. Bence, Arch. f. d. ges. Physiol. **110.** 1905. — Kottmann, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1907, Nr. 4 u. 5. — Lisbonne et Margarot, Arch. mal. coeur 1913, S. 275. — Lommel, Dtsch. Arch. f. inn. Med. **80**; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 6. — Lust, Arch. f. Kinderheilk. **54.** — Magnesina, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24,** 413. 1912. Unsinn! — Matsuo, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106,** 433. 1912. Irrtum! — Münzer u. Bloch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**; Med. Klin. 1909, Nr. 9—11; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1912, S. 294. — Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124,** 221. 1918 (f. perniz. Anämie). — Robert-Tissot, Fol. haematol. **2.** 1905. — Rothlin, Biochem. Zeitschr. **98.** 1919. — Rothmann, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1013; Arch. f. d. ges. Physiol. **155,** 318. 1914. — Rotky, Zeitschr. f. Heilk. **28.** 1907. — Scheitlin, Inaug.-Diss. Zürich 1909. — Schibig, Inaug.-Diss. Zürich 1913. Theorie u. Literatur. — Trump, Jahrb. f. Kinderheilk. **73.** Erg.-Bd. — Süssenguth, Med. Klin. 1912, S. 987. Unsinn! — Tscheboksarow, Zeitschr. f. exp. Med. **2,** 168. 1913. — Waisser, Fol. haematol., Orig. **19,** 25.

Die Gewinnung von Serum und Plasma.

Das Serum scheidet sich als leicht gelbliche Flüssigkeit über Blutkoagula (Blutkörperchen + Fibrin) ab.

Am besten bringt man das Blut in kleine Ausscheideröhrchen, die mit gutem Korkpfropf verschlossen und nun an einen kühlen Ort (Eisschrank) gestellt werden.

Gewöhnlich ist das Serum vollständig klar und durchsichtig, aber nach Mahlzeiten oft trüb chylös durch feine Fettröpfchen. Solches chylöses Serum vermeidet man, indem man alle Untersuchungen am frühen Vormittag vornimmt. Das chylöse Serum hat zwar keine veränderte Viskosität; aber die Ablesung der Refraktion ist unscharf und daher ungenau.

Das gewonnene Serum darf keine Blutbeimengung enthalten, weil sonst die Farbe des Serums schwer oder gar nicht zu beurteilen ist. An sich beeinflußt eine Spur von Blut weder die Viskositäts- noch die Refraktionswerte. Das Serum ist nur bluthaltig bei intravaskulärem Blutzerfall, also so gut wie nie. Etwas hämorrhagisches Serum verrät daher fast immer eine ungenügende Technik der Blutentnahme. Gewöhnlich ist die Fingerbeere zu stark gedrückt worden.

Bluthaltig kann das Serum auch erscheinen dadurch, daß beim Abheben der Serumschicht noch rote Blutkörperchen in die Pipette hineingesogen wurden. Das verrät sich beim Stehenlassen des Serums durch das Sedimentieren der roten Zellen. Jetzt muß ein zweites Abheben des Serums vorgenommen werden. Auch absolut klares Serum enthält immer noch, wenn man es mikroskopisch prüft, vereinzelte rote und weiße Blutzellen.

Bei der Gewinnung von Blutplasma muß die spontane Gerinnung des Blutes verhindert werden. Üblich ist für diesen Zweck der Zusatz von sehr kleinen Mengen von Natrium- oder Kaliumoxalat oder -zitrat. Größere Mengen müssen wegen Veränderung der roten Blutkörperchen streng vermieden werden. Ausgezeichnet wirkt Hirudin.

Man verwendet zur Plasmagewinnung nach neuen Untersuchungen von Alder

Hirudin:	0,002 g auf 10 ccm Blut	
Natr. oder Kal. Citrat:	0,02 „ „ „ „ „	(0,2%)
Natr., Kal. oder Ammon. Oxalat:	0,01 „ „ „ „ „	(0,1%)

Das abpipettierte Hirudinplasma ist fast immer trübe und zeigt etwas dunklere Farbe als das Serum. Die Trübung ist durch Blutplättchen (und vereinzelte rote und weiße Blutzellen) bedingt und durch Zentrifugieren leicht zu beseitigen. Jetzt erhält man ein oft ansehnliches weißes Plättchensediment.

Für weitere Untersuchungen ist klares (zentrifugiertes) Plasma nötig, weil sonst die Refraktion nicht genau abgelesen werden kann.

Die Untersuchungen des Serums und des Plasmas erfolgen nach den chemischen oder physikalischen Methoden. Für genaue chemische Befunde bedarf man größerer Blutmengen; doch sucht Bang durch seine mikromethode mit nur 2—3 Tropfen Blut aus der Fingerbeere auszukommen und damit Zucker, Cl, H_2O, Hb, Gesamt-N, Rest-N, Albumin und Globulin genau zu ermitteln.

Die Bestimmung des Eiweißes.

Eiweißbestimmungen haben einen außerordentlich großen Wert für die klinischen Blutuntersuchungen. Sie geben uns die allerwichtigste Aufschlüsse über die Veränderungen des Blutes und stellen sich an Bedeutung neben die morphologischen Untersuchungsbefunde. Das wird in Zukunft immer mehr erkannt werden. Freilich muß die Prüfung kombiniert werden mit vielen anderen klinischen und hämatologischen Untersuchungen. Erst so gewinnt man einen biologischen Einblick, den ein einziger Wert, von allem Klinischen losgelöst, nie geben kann. Es ist daher die Serienuntersuchung in erster Linie als viele Aufschlüsse gebende Methode zu empfehlen.

Als klinische Methoden kommen in erster Linie Refraktometrie und Viskosimetrie in Betracht.

Die Refraktion des Serums (und Plasmas) wird durch das *Pulfrichsche Eintauchrefraktometer* (Zeiss - Jena) vorgenommen, ein zwar teures, aber ausgezeichnetes Instrument, mit dem ich in den letzten 9 Jahren viele Tausende von Untersuchungen vorgenommen habe.

Refraktions-Einheiten			
	40 = 3,94	%	Eiweiß
	45 = 5,03	,,	,,
	50 = 6,12	,,	,,
	55 = 7,20	,,	,,
	60 = 8,28	,,	,,
	65 = 9,35	,,	,,

Normalwerte. Reiss: 7—9% für Erwachsene; nach Veil 6,23—7,33% (morgens früh im Bett). Eigene Normalwerte: 7,0—9,1% Eiweiß. Säuglinge 5,6—6,6%.

Mit 2 Tropfen Serum ist die Bestimmung möglich und fällt bei richtiger Technik stets gleich aus, wie ich mich bei Kontrollen durch eine neue Prüfung bei der gleichen Person vielfach überzeugt habe.

Für die Handhabung des Instrumentes s. Gebrauchsanweisung.

Die Ablesung ergibt Refraktionseinheiten, die nach einer von Reiss aufgestellten und beigegebenen Tabelle sofort in Eiweißwerte umgerechnet werden können. Die Werte sind etwas höher (um 3—5% des Wertes) als die durch Kjeldahl gewonnenen (Reiss, Schorer). Kämmerer fand aber fast stets gute Übereinstimmung.

Die Refraktionswerte sind im arterialisierten Finger- und in dem ohne Kompression entnommenen Venenblut genau dieselben, wie in meinem Laboratorium durch Alder und vor uns schon durch Böhme und Schwenker festgestellt worden ist. Auch sind die Tagesschwankungen recht unerheblich.

Ausnahmen beruhen wohl stets auf ganz besonderen, freilich nicht immer klaren Ursachen oder kleinen Versuchsfehlern.

Die Einwände gegen die Refraktometrie, die Kreibisch seinerzeit erhoben hat, sind heute also entkräftet.

Die Refraktion einer Eiweißlösung ist direkt proportional dem Eiweißgehalt, weil das Lichtbrechungsvermögen eine das Eiweiß charakterisierende Eigenschaft ist, und daher der Grad der Brechung von der Menge des Eiweißes abhängt.

Die im Serum und Plasma vorkommenden verschiedenen Eiweißkörper verhalten sich, wie Reiss und Robertson gezeigt haben, in ihren (*R*.-) Refraktionswerten rein additiv. Die Annahme von Schorer, daß bei Albumin- und Globulinmischungen der Refraktionswert der Eiweißmischung nicht streng additiv aus den Brechungseigenschaften der Komponenten entsteht, können wir nicht teilen, und Rohrer hat diesen angeblichen Fehler der Refraktometrie widerlegt.

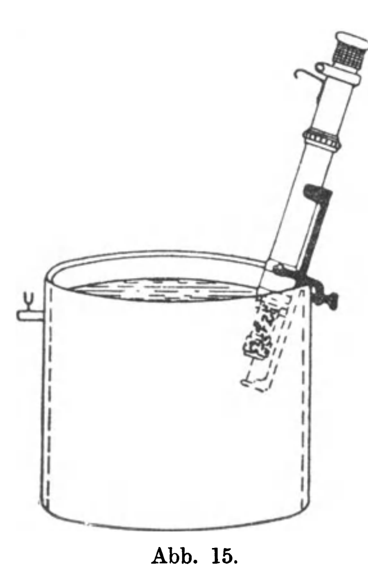


Abb. 15.

Die Salze des Serums beeinflussen selbst bei Verdoppelung ihrer Menge den Brechungswert nicht merkbar. Zudem macht die Eiweißmenge 83% der festen Serumteile aus, ist also der durchschlagend maßgebende Faktor, und es ist der Eiweißgehalt achtmal so groß als der Salzgehalt und dreizehnmal so groß wie alle anderen organischen Substanzen.

Auch der NaCl-Gehalt des Serums ist fast immer so konstant, daß der an sich überhaupt geringfügige Fehler erst recht unbedeutend wird.

Störungen entstehen für die Bestimmung nur durch stark ikterisches oder chylöses Serum, weil die Grenzlinie jetzt unscharf wird. Unbrauchbar sind die Werte bei Urämie, weil jetzt neue lichtbrechende Substanzen ins Serum hineinkommen. Abnormen Fettgehalt vermeidet man durch Untersuchung in den Vormittagsstunden.

Plasma ist oft trüb (Plättchen!) und zeigt dann unscharfe Grenze. Es muß daher zuerst Zentrifugierung vorgenommen werden.

Der refraktometrisch gewonnene Eiweißwert verrät uns fast genau auch als Ergänzungswert den H_2O-Gehalt, z. B. 8% Eiweiß, mithin 92% H_2O, so daß also die beste klinische Ermittlung der Hydrämie gewonnen ist. Es ist aber zunächst nie ersichtlich, ob eine Refraktionsänderung absolut (durch Eiweißzu- oder -abnahme) oder relativ (durch Wasserein- und -austritt) entstanden ist. Darüber kann nur eine Berücksichtigung weiterer Befunde (z. B. Hb.-, Erythrocyten- usw. Änderung) aufklären. Kurze Stauung einer Vene erhöht den Eiweißwert bis zu 0,4% Eiweiß, langdauernde Stauung aber ergibt enorme Vermehrung. Es ist also die Benutzung von Venenblut nicht zu empfehlen.

Die Kohlensäure des Venenblutes zeigt keinen Einfluß auf den Refraktionswert. Das arterialisierte Fingerbeerenblut macht selbst die durch langdauernde starke Venenstauung erzeugten Veränderungen nur in sehr geringem Grade mit.

Ergebnisse.

Kurz nach dem Aufwachen sind die Werte am niedrigsten (Veil) und erreichen dann rasch den individuellen Tageswert. Vasomotorische Einflüsse spielen eine große Rolle (Veil).

Muskelarbeit macht erhebliche Steigerung (auf 8,6—9,4% Eiweiß, Böhme); 20 Minuten Liegen stellt den früheren Wert her.

Flüssigkeitszufuhr, sofern nicht enorme Mengen in langer Zeit beigebracht werden, ändert minimal oder gar nicht (Strauss, Engel und Scharl, Reiss, Heudorfer).

Nahrungszufuhr bewirkt kaum einen Ausschlag.

NaCl-Zufuhr erzeugt bei nüchternem Magen mäßige Eindickung, ist bei vollem Magen ohne Einfluß.

Schwitzen und Fieber entwickeln höchstens eine Eindickung von + 7,3% Eiweiß. Aderlaß erzeugt beträchtliche Hydrämie.

Unter krankhaften Umständen finden sich große Unterschiede. Wir erkennen die starke Eindickung des Blutes bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge, bei Durchfällen und Erbrechen.

Bei Nierenkrankheiten ist öfters, aber nicht immer, Hydrämie vorhanden (Werte bis 4,5% Eiweiß). Die Plethora serosa ist refraktometrisch am sichersten erkennbar, lange vor klinischen Zeichen.

Kompensierte Herzfehler zeigen Normalwerte; Dekompensation erzeugt Verwässerung, die wiederum am sichersten im Blutserum feststellbar ist. Die Hydrämie ist aber keine konstante und wird oft vermißt.

Bei den Infektionskrankheiten sinken die Eiweißwerte, in erster Linie wegen NaCl-Retention, dann auch wegen Eiweißverbrauch, so bei Grippe (Alder, Fol. haematol. **25**, 23. 1919).

Bei Kachexien durch Karzinom und Tuberkulose kann man starke Hydrämien entdecken bis unter 4% Eiweiß, aber auch bei Tuberkulose recht hohen Eiweißgehalt, 8,2—9,5% (Alder, Zeitschr. f. Tuberkul. **31**. 1919).

Interessant ist die Feststellung von Smith (Americ. Journ. of physiol. **52**, 54. 1920), daß nach Entfernung der Eiweißkörper aus dem Tierblut die Regeneration von Albumin und Globulinen fast immer parallel geht, während das Fibrinogen sich ganz getrennt verhält.

Andere Methoden zur Ermittlung des Eiweißgehaltes.

Für Kontrollen der Refraktometerwerte werden gelegentlich die Bestimmung des Eiweißwertes mit der Kjeldahlmethode in Anwendung gezogen. Dazu braucht es größere Serum- oder Plasmamengen.

Bei bisherigen Prüfungen war die Übereinstimmung der Werte eine gute, wie besonders Kämmerer und Waldmann versichern.

An sich dürfte die Bestimmung nach Kjeldahl an Genauigkeit die Refraktometrie nicht übertreffen, da die Ausrechnung des Eiweißwertes für so niedrige Zahlen, wie sie im Serum vorkommen, doch auch nur eine approximative ist.

Eine weitere Eiweißbestimmung kann durch Ausfällen des Eiweißes, Trocknen und Wägen gewichtsanalytisch vorgenommen werden. Zur Kontrolle der Refraktometrie in wissenschaftlichen Arbeiten wird das gelegentlich getan. Die Übereinstimmung der Werte wird von Veil als gut bezeichnet. Für klinische Untersuchungen, die zudem Serienuntersuchungen sein sollten, eignet sich die Methode nicht, weil sie zu große Blutmengen erfordert. Die Mikromethode der Eiweißbestimmung nach Bang kann vielleicht hier erfolgreich eintreten.

Die viskosimetrische Eiweißbestimmung.

Schon in der 2. Auflage habe ich darauf hingewiesen, daß die Viskositätsbestimmung des Serums in der einfachsten und raschesten Weise einen ziemlich zuverlässigen „Anhaltspunkt über den Eiweißwert verschaffe“, da der Salzgehalt des Serums nur geringen Schwankungen unterliege und die Viskosität in noch viel höherem Grade von den Kolloiden abhängig und von den Kristalloiden unabhängig sei.

Rohrer hat dann bei mir auf meine Veranlassung gezeigt, daß die hochmolekularen kolloiden Eiweißkörper einen weit größeren Anteil am Viskositätszuwachs des Serums ausüben als die Nichteiweißkörper, die an sich allein die Viskosität nur um 0,015 erhöhen, also um einen geradezu verschwindend kleinen Betrag gegenüber den normalen Serumwerten 1,00 Wasser + 0,60—0,90. Der Viskositätseinfluß der Eiweißkörper ist also 40 bis 60 mal größer als der Einfluß der Nichteiweißkörper, was sich bei den Versuchen denn auch praktisch als zu Recht bestehend gezeigt hat.

Paralleluntersuchungen zwischen Viskosimetrie und Refraktometrie des Serums, die ich zu Tausenden vorgenommen habe, zeigen die gute Übereinstimmung der beiden Werte.

Zur Orientierung über das Serumeiweiß reicht die kleine, rasch ausführbare Viskosimetrie aus; es ist aber ein besonderes *Serumviskosimeter* zur besseren Ablesung und Schätzung der 2. Dezimale nötig. Hess hat auf meine Veranlassung ein solches Serumviskosimeter gebaut. Eine Temperaturkorrektur des η_1-Wertes muß nicht vorgenommen werden, wenn die Temperaturen zwischen 17 und 23° schwanken, wohl aber nach Rothlin bei größeren Temperaturabweichungen.

Ich kann die folgenden Werte nach Untersuchungen am Gesunden angeben.

5	%	Eiweiß	$= \eta$ 1,43
5,5	„	„	$= \eta$ 1,46
6	„	„	$= \eta$ 1,51
6,5	„	„	$= \eta$ 1,56
7,0	„	„	$= \eta$ 1,61
7,5	„	„	$= \eta$ 1,67
8,0	„	„	$= \eta$ 1,72
8,5	„	„	$= \eta$ 1,78
9	„	„	$= \eta$ 1,84
9,5	„	„	$= \eta$ 1,90

Es kann daher diese Prüfung bei Fehlen eines Refraktometers sehr empfohlen werden. Dennoch sind die Werte nur *Annäherungswerte*, weil es sich uns bei weiteren Studien gezeigt hat, daß die Zusammensetzung des Eiweißes aus verschiedenen Albumin-Globulinmengen die Viskositätskurve mit steigendem Globulingehalt immer mehr beeinflußt, während für die refraktometrische Untersuchung die Albumin-Globulinmischung gleichgültig ist.

Die Bestimmung der Albumin- und Globulinprozente im Serum.

Größere Reihen über die Parallelen zwischen Refraktions- und Viskositätswerten des Serums ergaben allmählich doch gewisses Auseinanderweichen der Kurven. Ich habe am Kongreß für innere Medizin 1913 darauf aufmerksam gemacht und sogleich betont, daß daraus sicherlich wieder neue klinische Befunde gewonnen werden könnten.

Bei der enormen Abhängigkeit beider Werte von den Eiweißkörpern lag es nahe, an verschiedene Mischung der Kolloide zu denken. Ich habe daher Heyder (Inaug.-Diss., Tübingen 1915) veranlaßt, die Viskosität und Refraktion von verschieden-prozentlichen reinen Albumin- und Globulinlösungen aus Pferdeserum zu prüfen, und es konnte jetzt bald festgestellt werden, daß Globulin in steigender Dosis die Viskosität immer stärker beeinflußt.

So konnten wir zeigen, daß es gelingt, aus den beiden Werten der Refraktion und Viskosität ($R\,\eta$) das Mischungsverhältnis von Albumin und Globulin sehr gut zu bestimmen.

Rohrer hat dann diese Probleme in einer sehr sorgfältigen Studie weiterverfolgt und den Nachweis erbracht, daß auch für menschliches Serum unter allen Verhältnissen, wie sie in praxi in Frage kommen können, die Refraktions- und Viskositätskurven einen ganz bestimmten Verlauf als $R\eta$-Funktionen der Albumine und Globuline geben, und daß alle Mischungen in das engbegrenzte Feld der Albumine und Globuline eines Koordinatensystems fallen, bei dem die Refraktionswerte die Ordinate und die Viskositätszahl die Abszisse darstellt. Diese Rohrersche Tabelle gestattet es nun in einfacher Weise, aus jedem Serum durch die Ermittlung der R- und η-Werte und durch das Aufsuchen des betreffenden $R\,\eta$-Punktes sofort die Zusammensetzung des Serumeiweißes aus Albuminen und Globulinen abzulesen.

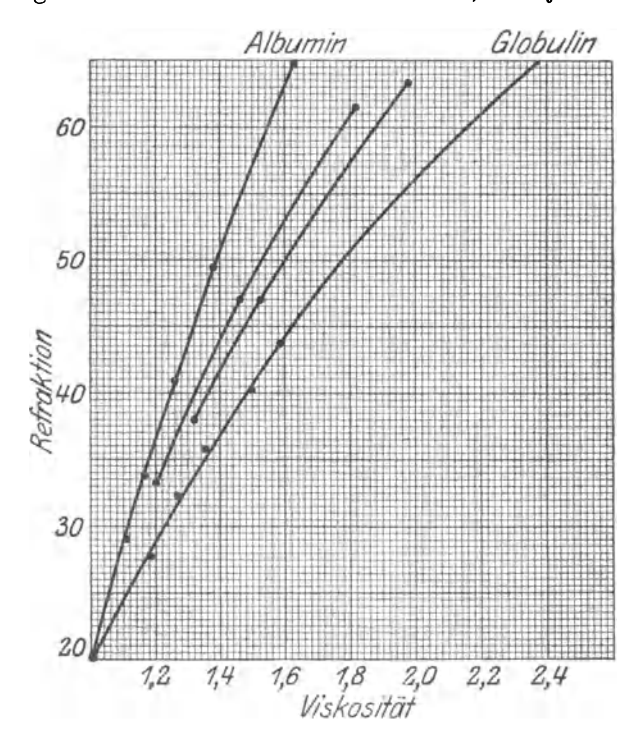


Abb. 16. Funktionskurven der Albumine und Globuline im Koordinatensystem.

In neuester Zeit hat Rohrer durch neue sorgfältige Untersuchungen (Schweiz. med. Woch. 1922) die Zuverläsigkeit der Albumin-Globulinbestimmungen neuerdings nachgewiesen.

Obwohl beide Funktionskurven parabolisch verlaufen, darf man kleinere Stücke derselben ohne weiteres als gerade Linien nehmen, da in diesen Abschnitten ein konstantes Verhältnis zwischen Brechungszunahme und Viskositätszunahme besteht. Alle überhaupt möglichen Albumin - Globulinmischungen müssen daher auf einer Geraden liegen, welche die Albumin- und Globulinkurven verbindet.

Die Tabelle auf S. 52 zeigt das für menschliches Serum wichtigste Feld der $R\,\eta$-Punkte. Ist refraktometrisch z. B. die Skaleneinheit 60 (= 8,28% Eiweiß) festgestellt, so hätten wir bei einem Serumviskositätswert von 1,55 eine reine Albuminlösung vor uns, weil der $R\,\eta$-Punkt auf der Albuminkurve liegt. (Praktisch kann das nie vorkommen, weil stets beide Kolloide da sind.) Betrüge der η-Wert aber 1,70, so hätten wir 75 Albumin und 25 Globulin, bei $\eta = 1{,}85$ wären es 50% jeden Kolloides und bei $\eta = 2{,}15$ 100% Globuline.

Autor	Albumin zu Globulin	Prozente des Gesamt-Serumeiweiß
Hammarsten	1,5 : 1	60 : 40
Lewinsky	1,39 : 1 bis 2,13 : 1	58 : 42 bis 68 : 32
Joachim	—	53 : 47 bis 70 : 30
Hoffmann	—	65 : 35 bis 72 : 28



Abb. 17. Das für Albumin-Globulinablesung wichtigste Feld.
(Diese Tabelle kann in größerer Ausführung von der medizin. Klinik Zürich bezogen werden.)

Die von mir vorgeschlagene kombinierte Refraktometrie und Viskosimetrie bringt uns also die Ablesung des prozentlichen Albumin- und Globulingehaltes und damit eine neue klinisch verwertbare Größe.

Nach den Angaben in der Literatur ist im Serum des Normalen das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen so, wie Tab. S. 51 zeigt.

Unsere Untersuchungen (Alder) an Normalen ergeben nach der kombinierten Refraktometrie-Viskosimetrie:

54,0—64,1 Pulfrichsche Einheiten
= 7,0—9,1% Eiweiß.

Dabei lagen die Viskositätswerte zwischen 1,55 bis 1,90. Fast stets erhielten wir also 20—40% Globuline und 60–80% Albumine. Nur fünfmal überstieg der Globulinwert 40%.

Es war natürlich überaus reizvoll, die verschiedenen Krankheiten auf die Eiweißzusammensetzung des Serums zu prüfen. Auf Grund von

zahllosen Untersuchungen kann ich vorläufig folgende Ergebnisse bekanntgeben, von denen die physiologischen Verhältnisse durch Alder mitgeteilt werden.

Normal bleibt das individuelle Mischungsverhältnis in der Tageskurve in erstaunlicher Konstanz (nie über 5% Schwankung) erhalten. Kapillarblut und Venenblut sind genau gleich. Auch über eine Reihe von Tagen hinaus sind die Schwankungen gering und überholen 10% nicht. Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme änderte das A.-G.-Verhältnis nicht. Muskelarbeit steigert den absoluten Eiweißwert, ändert aber die A.-G.-Mischung nicht.

Neugeborene haben niedrige Werte: 41,5—56,1 R.-Einheiten = 4,27—7,4% Eiweiß. Dabei gehen von 21 Untersuchungen nur 4 über den Globulinwert 30% hinaus, und 7 bleiben gar unter 20% Globulin. Mutter und Kind haben bei der Geburt völlig verschiedene Eiweißzusammensetzung des Serums nach den Gesamteiweißwerten wie nach Albumin und Globulin (Alder).

Globulinzunahmen gegenüber der Norm waren bisher festgestellt für venöses Blut gegenüber dem arteriellen (Wiener), bei Hunger (Robertson), bei Herz- und Lungenerkrankungen (Epstein), bei Kachexie (verschiedene Autoren).

Bei Chlorose bleibt das Mischungsverhältnis A : G auch bei starker Hydrämie völlig normal. Mit der Eisen- oder Arsenheilung steigt der Eiweißwert meist stark; aber auf der Rohrerschen Tabelle bewegt sich die Zunahme genau auf der Linie gleicher Albumin-Globulinmischung.

Abweichungen von diesem Verhalten lassen die Annahme einer Chlorose als zweifelhaft erscheinen oder müssen an Komplikationen denken lassen.

Bei perniziöser Anämie nehmen mit dem Fortschreiten der Krankheit die Albumine immer mehr zu (Verschiebung der $R\eta$-Werte nach links), während bei Karzinom und Tuberkulose mit der weiteren Entwicklung der Krankheit die Globuline weitaus den Hauptbestandteil der Serumeiweißkörper ausmachen.

Rohrer hat die Fehlerbreite der Methode auf $\pm$ 2—3% bestimmt; mehr wie 5% sind es sicher nicht, ein für klinische Untersuchungsmethoden ungewöhnlich niedriger Wert.

Die Bestimmung des Fibrinogens im Plasma.

Im Blutplasma findet sich als dritter Eiweißkörper neben Albumin und Globulin noch das Fibrinogen, das bisher quantitativ nach den folgenden Methoden ermittelt worden ist:

1. Nach Hammarsten: Fällung durch Aussalzen, Trocknen und Wägung des gereinigten Niederschlages.
2. Nach Porges und Spiro aus der N-Differenz im Kjeldahl zwischen Serum und Plasma.
3. Nach Wohlgemuth: Plasma wird ungerinnbar gemacht, darauf die kleinste Menge dieses Plasmas ermittelt, die durch Zusatz von frischem Serum noch ein Gerinnsel entstehen läßt.
4. Aus der Refraktionsdifferenz zwischen Plasma und Serum.

Es hat sich uns gezeigt, daß auch dieser dritte Eiweißkörper sich refraktometrisch additiv zum Serumwert hinzufügt und so höchst einfach aus dem Hirudinplasma ermittelt werden kann.

Bisherige Ergebnisse: Bei manchen Infektionskrankheiten, besonders bei kruppöser Pneumonie, liegt Fibrinogenzunahme vor, oft auch, doch nicht konstant, bei Gravidität. Normale Werte zeigen Typhus, Malaria, Sepsis.

Wir bekamen refraktometrisch mit Hirudinplasma (40 Fälle) für Fibrinogen 0,9 bis 3,8 Pulfrichsche Einheiten, im Mittel 2,1 = 0,45% Eiweiß. Viskosimetrisch waren die Differenzen zwischen Plasma und Serum 0,12—0,34, im Mittel 0,228. — Unter pathologischen Verhältnissen finden wir Fibrinogenvermehrung besonders bei Globulinzunahme. Chlorosen boten nur niedrige Werte, hohe aber Tuberkulose und Infektionskrankheiten.

Winternitz nimmt normal 0,456% Eiweiß an (also genau gleich wie wir!) und fand bei Lues Steigerung bis 0,7% durch Fibrinogenvermehrung. Er hat auch den Unterschied zwischen Plasma und Serum der Bestimmung zugrunde gelegt.

Whipple erklärt 0,3—0,6% Eiweiß als die Werte der Norm.

Eiweißbestimmung. Literatur.

Achard, Infektionskrankheiten. Arch. de méd. expérim. **24**, 647. 1912. — Achard et Touraine, Soc. biol. **73**, 247. 1912. — Alder, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918. — Arnoldi, Auf Nahrung Verdünnung d. Serums, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.

21, 97. 1920. — Bang, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Bergmann. 1916. Biochem. Zeitschr. **49**. 1913. — Barlocco, Clin. med. ital. 1913, S. 255. — Benczur, Kochsalzaufnahme. Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 164. 1909. — Berg, Bestimmung des gerinnbaren Eiweißes im Serum. Klin. Zentralbl. **18**, 101. — Bogendörfer u. Nonnenbruch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 389. 1920. — Böhme, Muskelarb. Kongr. f. inn. Med. 1910, S. 488; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**. 1911. — Brandenstein, Senator-Festschr. Berlin 1904. — Busch, Exp. Änderungen d. Blutkonzentration. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**. 1913. — Chiray et Demache, Soc. biol. 27. VII. 1907. — Engel, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 653. — Engel u. Scharl, Wasseraufnahme. Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 225. 1906. — Epstein, Journ. of exp. med. **16**, 719. 1912. — Frohmaier, Chlorose. Fol. haematol. A. **20**, 115. 1915. — Hagner, Zeitschr. f. Kinderheilk. **8**, 50. 1913. — Hammarsten, Lehrb. d. phys. Chem. 1907. — Heudorfer, Bei Blutkrankheiten usw. Zeitschr. f. klin. Med. **79**. 1913. — Heyder, Inaug.-Diss., Tübingen 1915. — Hofmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **16**. — Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **23**, 187. 1893. — Kämmerer u. Waldmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 524. 1913. — Koranyi u. Bence, Wirkung des CO_2 auf Blut. Arch. f. d. ges. Physiol. **110**, 513. 1905. — Kreibich, Fol. haematol. **4**, 795. 1907. — Lewinsky, Zit. bei Hammarsten. — Limbeck u. Pick, Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 27. — Löwy, Fibrinogenvermehrung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 79. 1915; Zentralbl. f. inn. Med. 1916, S. 48. — Marcus, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 16. — Martius, Fol. haematol. **3**, 138. 1906. — Nast, Zeitschr. f. Kinderheilk. **11**, 88. 1914. — Peters, Zeitschr. f. Tub. **35**, 196, 1921. — Pellegrini, Giorn. di clin. med. 1921. S. 285. — Prache, Serum nach Wasserzufuhr. Kongr.-Zentralbl. **13**, 203. — *Reiss*, Inaug.-Diss., Straßburg 1902; Hofmeisters Beitr. **4**, 150. 1903; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **51**. 1904; Jahrb. f. Kinderheilk. **70**. 1909; Kongr. f. inn. Med. 1909, S. 150; *Ergebn. inn. Med.* **10**, 531. 1913 (*Monogr., Literatur*); Handb. biochem. Arbeitsmeth. 1914 (Methodik); Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 175. 1915. — Robertson, Die physikal. Chemie der Proteine. Deutsch von A. Winken. Dresden 1912. Journ. of biol. chem. **8**, 441. 1910; **11**, 179. 1912; **13**, 455. 1913. — Rohrer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 221. 1916. — Sandelowsky, Pneum., Fieber. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**. 1909; **100**, 324. 1910. — Schorer, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913, S. 1523. — Schwenker, Inaug.-Diss. Kiel 1911. — Strauss, Herz- u. Nierenkrankh. Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 501. 1906; Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 83. — Strauss u. Chajes, Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 1904. — Strubell, Kongr. f. inn. Med. 1900, S. 417; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**. 1901; Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 616. — Veil, Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 297; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**, 504. 1913 u. **119**. — Wiener, Alb.: Glob. im arteriellen u. venösen Blut. Zeitschr. f. phys. Chem. **82**, 243. 1912. — Winternitz, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**. 1910.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes.

Bei großen Mengen Blutes kann das spezifische Gewicht direkt aräometrisch durch Einsenken eines genauen Instrumentes oder pyknometrisch durch Abwägen einer gewissen Blutmenge in einem Gefäße und Vergleich mit dem Gewicht der gleichen Menge Wasser festgestellt werden. Dabei muß die Temperatur in Berechnung gezogen werden. Nach denselben Prinzipien, nur unter bestimmten Modifikationen, wird auch das spezifische Gewicht kleiner Blutmengen festgestellt. Es dienen hierzu

1. Die kapillarpyknometrische Methode von Schmaltz. Man benutzt Glasröhrchen mit sorgfältig abgeglätteten Enden. Im Gebrauch stehen gewöhnlich Röhrchen von 12 cm Länge und $1^1/_2$ mm innerem Durchmesser, die ca. 0,1 ccm fassen. Viel richtiger wäre die Verwendung von Röhrchen, die mindestens das Doppelte fassen.

Zuerst wird das Röhrchen sorgfältig gereinigt und getrocknet (Alkohol und Äther), dann mit einer guten analytischen Wage, die $^1/_{10}$ mg genau anzeigt, leer gewogen, sodann bei 15° Temperatur mit destilliertem Wasser gefüllt, wieder das Gewicht festgestellt und notiert.

Das Röhrchen wird getrocknet, vollständig mit Blut gefüllt, wobei man besonders darauf zu achten hat, daß nicht äußerlich noch Blut anklebt, und jetzt neuerdings das Gewicht ermittelt. Es empfiehlt sich, alle Wägungen mehrmals vorzunehmen. Das spezifische Gewicht des Blutes ist $= \frac{\text{absolutes Gewicht}}{\text{Gewicht des Wassers}}$.

Die Methode gilt als sehr zuverlässig.

2. Die Methode von Hammerschlag basiert auf der Tatsache, daß ein Bluttropfen in einer Lösung vom gleichen spezifischen Gewicht wie das Blut selbst sich schwimmend verhält. Ermittelt man aräometrisch nachher das spezifische Gewicht der verwendeten Flüssigkeit, so ist indirekt auch das spezifische Gewicht des Blutes festgestellt.

Nach dem Vorschlage von Hammerschlag stellt man sich eine Mischung von Chloroform (spez. Gew. 1,485) und Benzol (0,88) in einem zylindrischen Gefäße her, die ungefähr dem spezifischen Gewicht des Blutes (normal 1055—1062) entspricht. Das aus der angelegten Hautwunde austretende Blut saugt man in eine feine Glasröhre auf und läßt einen Tropfen in die Mischung fallen. Ist das Blut spezifisch schwerer, so sinkt der Tropfen, und dann muß mehr Chloroform dem Gemisch zugesetzt werden; im umgekehrten Falle steigt der Tropfen und ist Zusatz von Benzol nötig. Nach jedem neuen Zugießen muß das Gemisch durch Umrühren mit einem Glasstabe wieder gleichmäßig gemacht werden. Wenn endlich ein Bluttropfen in dem Chloroform-Benzolgemisch weder sinkt noch steigt, sondern in der Mitte schwebend verharrt, ergibt das Aräometer das richtige spezifische Gewicht.

Zu beachten ist besonders, daß die Untersuchung schnell vor sich geht. Man benutzt daher besser gleich eine Reihe von Mischungen verschiedenen spezifischen Gewichtes, um nicht lange Chloroform oder Benzol aus den Tropffläschchen zugießen zu müssen. Der Bluttropfen darf nicht aus großer Höhe herabfallen, weil er sonst zersplittert. Wenn der Tropfen sinken will, so muß schnell Chloroform zugegossen werden, damit er sich wieder hebt. Das schnelle Arbeiten ist nötig, weil durch das Gemisch dem Blute Wasser entzogen und so der Tropfen selbst schwerer wird. Das verwendete Gemisch kann nach Filtration in einer braunen Flasche aufbewahrt und später wieder verwendet werden.

Eijkman (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**) hat eine Modifikation der Hammerschlagschen Methode zur Erreichung größerer Genauigkeit angegeben.

Das spezifische Gewicht schwankt bei gesunden Männern zwischen 1055 bis 1062 und bei Frauen zwischen 1050—1056. Pathologisch kommen bei Bluteindickungen Steigerungen (bis über 1080), besonders aber bei Anämien und Kachexien Erniedrigungen (bis unter 1030) vor.

Für alle Schlüsse aus dem gefundenen spezifischen Gewicht muß man berücksichtigen, daß der gefundene Wert keineswegs direkt die Konzentration des Blutes angibt, sondern eine komplexe Größe, eine Summe aus einer Reihe von Einzelfaktoren darstellt.

Das spezifische Gewicht ist in erster Linie abhängig vom Hb.-Gehalt und geht diesem in vielen Fällen einigermaßen parallel. Man hat daher vielfach die Bestimmung des spezifischen Gewichtes statt der früher so ungenauen Ermittlung des Hb.-Gehaltes einsetzen wollen oder sogar aus dem spezifischen Gewicht den Hb.-Gehalt konstruiert. Das ist alles prinzipiell falsch und durchaus unzulässig, weil das spezifische Gewicht auch vom Salzgehalt des Serums abhängig ist. So kann es bei hydrämischer Plethora nach Sahli dazu kommen, daß trotz der Verwässerung des Blutes infolge Salzretention das spezifische Gewicht und der Trockenrückstand normal, der osmotische Druck sogar erhöht gefunden wird, während einzig der niedrige Hb.-Wert die Verwässerung anzeigt, weil das Hb. sich eben nicht verhält wie die gelösten Bestandteile, die rasch die Gefäße verlassen oder in dieselben eintreten können. Bei schweren Anämien kommt es auch vor, daß spezifisches Gewicht und Trockenrückstand infolge besserer Zirkulation und vermehrtem Eintritt von Gewebsplasma in die Blutbahn sinken und dennoch der Hb.-Wert ansteigt. Auch gibt es genug Abnahmen des spezifischen Gewichtes ohne Reduktion des Hb.-Wertes.

Erst in Kombination mit Hb.- und Erythrozytenbestimmung, Ermittlung des Trockenrückstandes usw. kann aus dem Befund des spezifischen Gewichtes ein gewisser Schluß gezogen werden.

Das spezifische Gewicht des Serums (und des Plasmas) kann in ganz derselben Weise nach Schmaltz oder nach Hammerschlag bestimmt werden. Es beträgt normal 1029—1032.

Die Bestimmung der Dichte des Plasmas hat keinen praktischen Wert, und es bestehen nicht unwichtige Bedenken gegen derartige Untersuchungen, weil die Zusatzflüssigkeit zur Verhinderung der Gerinnung zweifellos fehlerhafte Resultate zeitigen muß. Außerdem weicht nach Hammerschlag der Plasmawert von demjenigen des Serums nur sehr unwesentlich ab.

Das spezifische Gewicht des Serums ist bei vielen Krankheiten verändert. So kann es bei schweren Anämien auch zur Verdünnung des Serums (bzw. des Plasmas) kommen; doch ist dies nicht notwendig der Fall.

Seit Hammerschlag bezeichnet man als *Hydrämie* nur diejenigen Zustände, bei denen das Serum verdünnt ist, bei erhöhtem Plasma- (bzw. Serum-) Volumen ohne Veränderung der normalen Plasmaverhältnisse spricht man dagegen von *Polyplasmie*. In diesen Fällen ist an Stelle der verminderten korpuskulären Elemente normales Plasma getreten. Bei Nephritiden findet

man Verminderung, aber auch Vermehrung des spezifischen Gewichtes des Blutplasmas (bzw. Serums). Im letzteren Falle sind neben Wasser noch in höherem Maße feste Bestandteile im Blute retiniert.

Alle Bestimmungen der spezifischen Gewichte sind heute entwertet durch die viel zuverlässigere Methodik der Refraktometrie, die uns direkt das gibt, was wir wissen wollen: den Eiweißgehalt.

Arndt (Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 204) hat ein Mikro-Pyknometer eingeführt, das von den bisher angenommenen Werten stark abweichende Ergebnisse gibt. Er erklärt die Methoden von Hammerschlag und Schmaltz für physikalisch unrichtig.

Der Salzgehalt des Serums.

Der Salzgehalt ist nur unter selteneren Bedingungen (Nephritis) variabel, sonst nach den Angaben der meisten Autoren außerordentlich konstant (Strubell, Strauss, C. Schmidt).

Nach C. Schmidt (zitiert in Krehls Path. Phys.) enthält menschliches Serum:

K_2O	0,387—0,401‰
Na_2O	4,290‰
Cl	3,565—3,659‰
CaO	0,155‰
MgO	0,101‰

Mithin überwiegt ganz das Kochsalz, das 0,5—0,6% ausmacht. Im Fieber findet man oft Verminderung der Chloride, bei Nephritis gelegentlich Vermehrung.

Wasser- und Kochsalzgehalt stehen im Serum nicht in festem Abhängigkeitsverhältnis. Es gibt daher eine NaCl-Bestimmung im Serum keinen sicheren Aufschluß über Hydrämie; genau so steht es aber auch mit den Eiweißwerten.

Neuere Angaben über den NaCl-Gehalt stammen von Arnoldi, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1675. — Chabanier, Zentralbl. f. inn. Med. **10**, 95. — Coenen, Salze des Serums. Berlin 1897. Schade. Fortschr. d. Med. 1897, S. 297. — Rogée u. Fritsch, Biochem. Zeitschr. **54**. 1913.

In hydrämischem Blut ist der Salzgehalt der gleiche wie in normalem Blut; der Eiweißwert kann aber nur die Hälfte der Norm (bis unter 4% Eiweiß) betragen. Wenn also in der Regel das Eiweiß 83% der festen Bestandteile des Serums ausmacht und achtmal soviel wie die Salze, so ist das jetzt bei so starker Verwässerung ganz anders und erreicht der Eiweißanteil nur noch 40%.

Es ist also klar, wie unrichtig die Trockensubstanzbestimmungen ausfallen, wenn man in ihnen, wie das früher stets der Fall war, glaubte, im wesentlichen den Eiweißwert zu sehen.

Dasselbe gilt auch für das spezifische Gewicht, bei dem jetzt ebenfalls die Salzmenge viel stärkeren Anteil gewinnt.

Bestimmung des Trockenrückstandes und des Wassergehaltes.

Es soll hierfür nur Blut verwendet werden, das nach warmem Handbad durch tiefen Einstich in die Fingerkuppe unter wiederholter Kontrolle der Viskositätswerte gewonnen ist. Bei der Venenpunktion entsteht gewöhnlich Stauung, wodurch in ganz unkontrollierbarer Weise Fehler sich einschleichen. Etwa 1—2 ccm Blut werden in ein Wiegeschälchen gebracht und sofort nach Aufsetzen des luftdicht abschließenden Deckels feucht gewogen. Vorher schon ist mit der analytischen Wage bis auf $^1/_{10}$ mg genau das Gewicht des Schälchens festgestellt worden, so daß die Differenz das absolute Gewicht des verwendeten Blutes anzeigt.

Jetzt wird das Wiegeschälchen in den Schwefelsäureexsikkator gebracht, der Deckel abgehoben und 2—3 Tage zugewartet, bis das Blut zu einer harten glasigen Masse eingetrocknet ist, die vom Boden des Gefäßes abspringt. Nun wird der Deckel wieder aufgesetzt und Schälchen und Inhalt neuerdings gewogen. Die Differenz der feuchten und trockenen Wägung ergibt den Trockenrückstand, den man in Prozenten angibt.

Zu beachten ist der sorgfältige Verschluß des Deckels (Newtonsche Streifen); ferner muß die Luft im Kasten der Wage völlig trocken sein (Verwendung von Chlorkalzium) und man darf das Schälchen nur mit Pinzette anfassen.

Wölfing benutzt einen Exsikkator, der an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist, und wiegt das Platinschälchen mit Serum nach 9 Stunden auf der Torsionswage. Diese Methode mit dem Vakuumexsikkator ist rasch und sehr genau durchführbar.

Der Trockenrückstand ist normalerweise ziemlich konstant und wird gewöhnlich angenommen zu 21—22,5%. Bic und Müller geben für den Mann 20,89% (Maximum + 0,765% Minimum — 0,98%) an und für die Frau 18,99% (Maximum + 0,93%, Minimum 1—0,97%). Der Trockenrückstand des Serums, in gleicher Weise bestimmt, ergibt 10—10,5%, und nach Bic und Müller ca. 9,01% für den Mann und 8,77% für die Frau. Auch für rote Blutkörperchen wird der Trockenrückstand ermittelt; doch ist dieser Wert weniger zuverlässig, da das Zentrifugat und noch viel mehr das Sediment des Erythrozyten Plasma eingeschlossen enthält. Biernacki hat Werte von 28—30% für Erythrozyten als normale bezeichnet, Bic und Müller aber 34,6% für den Mann und 35,19% für die Frau.

Der Trockenrückstand ist abhängig vom Gehalt an korpuskulären Elementen, vom Gehalt an Eiweiß und Salzen. Er ist also ebenfalls eine komplexe Größe und kann sogar normal sein, obwohl eine Blutverdünnung stattgefunden hat. Gewöhnlich werden die Bluteindickungen den Prozentsatz steigern, Anämien und Hydrämien indessen vermindern.

Daher wird die Bestimmung der Trockenrückstände in erster Linie benutzt, um die Verwässerung des Blutes und den Wassergehalt festzustellen. Freilich sollten derartige Untersuchungen nach meiner Ansicht sich nicht ausschließlich auf diese Methodik allein stützen, sondern mindestens noch den Eiweißgehalt des Serums mitberücksichtigen. Weil nun die Refraktometrie den Eiweißgehalt direkt ergibt, hat heute die Bestimmung des Trockenrückstandes sehr an Bedeutung verloren.

Der *Wassergehalt des Serums* ist bei gesunden Leuten außerordentlich konstant und unterliegt einer sehr fein arbeitenden Regulation, so daß selbst nach starker Flüssigkeitszufuhr die meisten Autoren keine Verdünnung des Serums gefunden haben, oder doch nur geringe Schwankungen [Engel und Scharl, Strauss, Plehn (im Gegensatz zu Chiarolanza), eigene Untersuchungen in Heudorfer, Zeitschr. f. klin. Med. **79**. 1913. Veil (Kongr. f. inn. Med. 1914)]. Siehe auch S. 56.

Literatur über Wassergehalt des Blutes und des Serums.

Askanazy, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **59**. — Bic u. Müller, Nord. Ref. Fol. haematol. **15**, 232. — Chiarolanza, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **95**. 1909. — Eger, Zeitschr. f. klin. Med. **32**. 1907. — Engel u. Scharl, Zeitschr. f. klin. Med. **60**. 1906. — Engels, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **51**. — Erb jun., Konzentration vom Blutdruck abhängig. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1906. — Grawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907; Dtsch. med. Wochenschr. 1893. — Hammerschlag, Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. **21**. — Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893. — Lust, Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. — Magnus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **44**. 1900. — Martius, Fol. haematol. **3**, 138 u. Inaug.-Diss. Berlin 1906. — Plehn, Naturf.-Vers. 1906; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907; **92**. 1908; **95**. 1909. — Prache, s. S. 54. — Reiss, Jahrb. f. Kinderheilk. **70**, 311—362. 1909! — Rzentkowski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**. 1905. — Schulz, Exs. Diathese. Jahrb. f. Kinderheilk. **85**. 1917. — Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. **60**. 1906. — Widowitz, Jahrb. f. Kinderheilk. **27** u. **28**. — Wölfing, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 869.

Die Bestimmung des Eisens im Blute.

kann nur auf dem gewöhnlichen chemisch-analytischen Wege oder mit der Mikroanalyse von Bang mit Sicherheit vorgenommen werden. Zwar ist von Jolles ein „Ferrometer" (Fol. haematol. **1**, Nr. 14. 1904) konstruiert worden, das den Eisengehalt selbst sehr kleiner Blutmengen bestimmen lassen soll; doch werden gegen die Richtigkeit der Methode so schwerwiegende Gründe vorgeführt, daß man heute wohl dieser Untersuchung kein Vertrauen entgegenbringen kann (s. Schwenkenbecher, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **75**. 1903).

Die Berechnung des Hb. aus dem Ferrometerwert ist prinzipiell unmöglich, wie allseits anerkannt wird, weil im Blute auch andere Eisenverbindungen außer Hb. als freies Eisen vorhanden sind. Dagegen ist die Berechnung des Eisenwertes nach der Neumannschen Veraschungsmethode für normale Verhältnisse durchaus genau, weil in nicht pathologischen Fällen die minimalen Eisenmengen des Serums gar keine Rolle spielen.

Fowell (Zentralbl. f. inn. Med. **5**, 369) bestimmt das Bluteisen kolorimetrisch nach Autenrieth und hält das freie Bluteisen für einen Index des Erythrozytenunterganges.

Die Untersuchung der Serumfarbe.

Abbildung siehe Taf. V.

Das klar gewonnene Serum zeigt normal eine mattgelb- leicht bräunliche Farbe von geringer Intensität. Unter krankhaften Verhältnissen aber können wir sehr verschiedene und oft diagnostisch wichtige Serumfarben wahrnehmen.

Seit langem ist bekannt, daß bei Ikterus zuerst im Serum eine gelbgrün ikterische Farbe auftritt, bevor der Urin oder die Haut deutliche Färbung aufweist. Mit zunehmendem Ikterus wird die Serumfarbe immer dunkler und kann endlich intensiv braunschwarz ausfallen.

Gelegentlich ist auch früher schon von einzelnen Autoren eine abnorme Färbung des Serums bei perniziöser Anämie mitgeteilt worden, und Syllaba hat auf den Bilirubin- und Urobilingehalt dieses Serums in einem Teile der Fälle hingewiesen.

Ich habe dann 1913 (an der Hand vieler Untersuchungen) gezeigt, daß das Serum bei *perniziöser Anämie* intensiv dunkelgoldgelb, mit ausgesprochener Rechtsverdunkelung im Vergleichsspektroskop, dagegen bei Chlorose ganz hellwässerig aussieht, während die sekundären Anämien sehr wechselnde Befunde bieten. Die diagnostische Bedeutung der abnormen Serumfarben habe ich stark betont. Seither habe ich in vielen Hunderten von Untersuchungen diese Verhältnisse für perniziöse Anämie und Chlorose weiter verfolgt.

Jede schwerere und fortschreitende perniziöse Anämie zeigt die fast charakteristische, sich sonst kaum in diesem Farbenton findende intensive Goldgelbfärbung des Serums, während der hämolytischen Anämie eine leuchtend intensive Gelbgrünfarbe eigen ist, gelegentlich auch ein Schwefelgelb oder Gelbbraun.

Mit weitgehender Remission habe ich öfters die eigenartige Serumfarbe der perniziösen Anämie allmählich verschwinden sehen; häufiger bleibt sie aber auch in der Remission noch erhalten, wenn auch weniger stark.

Zur ausgesprochenen erheblichen *Chlorose* gehört stets die ganz abnorm schwache Serumfärbung, die an das Aussehen des Wassers erinnert. Es muß sich aber um große Armut an Serumfarbstoffen handeln, nicht lediglich um Verwässerung des Serums.

Verdünnt man nämlich normalfarbiges Serum des Gesunden in dem Betrage, in welchem bei Bleichsucht Hydrämie vorliegt (beurteilt nach Refraktion und Viskosimetrie), so hat sich die Farbe des Normalserums kaum geändert.

Mit der Besserung und Heilung der Chlorose erscheint die normale Serumfarbe wieder, ja kann zuletzt etwas intensiver als gewöhnlich (obere Grenze der Norm) werden. Abnorme Farbentöne erscheinen indessen nie. Bei schon etwas älteren Bleichsüchtigen mit 30 und mehr Jahren ist die Blässe des Serums weniger stark und bei komplizierender Tuberkulose fehlt sie gewöhnlich ganz. Das klinische Verfolgen der Hydrämie des chlorotischen Blutes und der Färbung des Serums ergibt, daß beide Veränderungen gelegentlich auch vollständig unabhängig voneinander verlaufen können, mithin sicherlich nicht einfach voneinander abhängig sind.

Bekannt ist die Dunkelfärbung des Serums bei *Hämolyse*, wie sie bei paroxysmeller Hämoglobinurie und manchen Vergiftungen in der Blutbahn eintritt. Ursache ist freies Hb.; MetHb. und Hämatin. Spektroskopische Prüfung

erbringt den Nachweis der Färbung. Ähnliche Serumverhältnisse trafen Schottmüller, Weitz, Thormälen bei gewissen Sepsisformen während der Gravidität und bei Tubarabort. Das Spektrum zeigte Hämatinbildung.

Endlich ist zu erwähnen, daß bei gefärbten Leukämien (*Chloroleukämien*) höchst selten auch ein grünes Serum beschrieben worden ist, wobei die Natur der Färbung unklar ist.

Die chemischen Körper, die abnorme Serumfärbungen bedingen, sind größtenteils noch nicht genügend klargestellt. Man weiß seit Hammarsten, daß die auffällig dunkle Farbe des Pferdeblutserums durch *Bilirubin* erzeugt ist und daß auch in der menschlichen Physiologie und Pathologie der gewöhnlich minimale Bilirubingehalt sehr schwankt, zu den konstitutionellen Eigenschaften des Individuums (Bauer) gehören kann und sich von der Schleusentätigkeit der Leberzelle und der Funktion des retikuloendothelialen Apparates als abhängig erweist.

Andere Serumfärbungen sind durch *Lipochrome* bedingt. Hijmans, v. d. Bergh und Snapper haben den Nachweis geführt, daß durch verschiedene Alkohollöslichkeit Bilirubin und Lipochrome (Luteine) getrennt werden können und damit der quantitativen (kolorimetrischen) Bestimmung zugängig werden.

Sie haben hohe Lipochrom- (Lutein-) Werte bei Diabetes und interstitieller Nephritis, Erhöhungen des normalen Bilirubinwertes bei Gallenstauung und dekompensiertem Herzfehler und perniziöser Anämie gefunden.

Gallenfarbstoffe sind im Serum auch bei *hämolytischem Ikterus* getroffen worden. Sie sind bei dieser Krankheit, wie ich oben betont habe, schon oft ohne weiteres an ihrer auffällig gelbgrün leuchtenden oder intensiv schwefelgelben Farbe erkennbar.

Wir bestimmen heute den Bilirubingehalt quantitativ nach Hijmans v. d. Bergh, und angenähert nach Meulengracht, am besten aber nach Hammarsten-Herzfeld.

Der Angabe von freiem Hb. im Serum bei perniziöser Anämie (Syllaba) gegenüber verhalte ich mich sehr skeptisch. Bei ausgedehnten Prüfungen konnte ich dies nie bestätigen und bin geneigt, entgegengesetzte Befunde als Fehler der Technik anzusehen.

Urobilinogen kommt im Blute sehr oft vor, macht aber an sich keine abnorme Farbe. Erst wenn das Serum einige Tage stehen gelassen wird, kann sich Urobilinogen durch seine grasgrüne Farbe bei bestimmtem Lichteinfall verraten. Ich konnte das einmal bei perniziöser Anämie beobachten. Auch andere (s. Meyer - Betz, Ergebn. d. inn. Med. **12**. 1913) haben gleiches mitgeteilt.

Über den Nachweis des Urobilinogens im Serum s. Lehndorff, Prag. med. Wochenschr. 1912, S. 495, hier Literatur, und Sahli, Untersuchungsmethoden.

Literatur zu Serumfarbe und Serumfarbstoffen.

Botzian, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32**, 549. 1920. — Brugsch u. Retzlaff, Urobilin. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 508. 1912. — Erben, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. — Fromholdt u. Nersessoff, Urobilin im Serum. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **71**, 404. 1912. — Hegler, MetHb. und Hämatin. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2934. — Herzfeld, Bilirubin. Zeitschr. f. phys. Chem. **77**, 280. 1912. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922.— Hijmans van dem Bergh u. Muller, Akad. Amsterdam **22**. 1920; Klin. Zentralbl. **17**, 95; Wien. med. Wochenschr. 1921, S. 98. — Hijmans van dem Bergh u. Snapper, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**. 1913; Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1109, Monogr. 1918. — Lehndorff, Urobilin und Bilirubin. Prag. med. Wochenschr. 1912, S. 495. — Lichtwitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. — Mackintosh, Gallenf. Edinburgh med. journ. 1911. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38. — Naegeli, Kongr. f. inn. Med. 1913. — Pakuscher u. Gutmann, Med. Klin. 1913, S. 837. — Pel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. — Roth, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913. — Sabrazès, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1910. — Scheel, Nachweis des Gallenfarbstoffes im Serum. Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1911. — Schlecht, Med. Ges. Kiel 16. I. 1913. — Schumm, Hämatin. Zeitschr. f. phys. Chem. **97**. — Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5. — Syllaba, Fol. haematol. 1904, S. 283 u. 589.

Der osmotische Druck und die molekulare Konzentration des Blutes.

Zur Bestimmung des osmotischen Druckes hat man verschiedene Methoden in Anwendung gezogen.

1. Die Bestimmung der Minimumresistenz der Erythrozyten (Blutkörperchenmethode). Gegen sie wird der Einwand gemacht, daß sie nicht zuverlässig sei, weil es nicht eine einzige Resistenz, sondern eine Resistenzbreite gibt.

2. Die Hämatokritmethode (s. Hamburger, Bd. I, S. 442). Man sucht die Konzentration einer Salzlösung, bei der das Blutkörperchenvolumen intakt bleibt, die daher denselben osmotischen Druck besitzt wie das Blutplasma.

3. Die Gefrierpunktbestimmung ist die klinisch wichtigste Methode.

Ihre Anwendung beruht darauf, daß Salzlösungen einen anderen Gefrierpunkt haben als die Lösungsmittel, Kochsalzlösung z. B. bei anderer Temperatur gefriert als Wasser. Dabei sinkt der Gefrierpunkt proportional der Zahl der in Lösung befindlichen Moleküle, also hängt er ab von der molekularen Konzentration. Diese selbst aber bedingt den osmotischen Druck, der mithin aus dem Gefrierpunkt bestimmt werden kann. Der osmotische Druck von Blutplasma und Serum sind gleich, da das Fibrin keine nennenswerte Rolle spielt, und ebensogroß ist auch der Wert für das Gesamtblut oder für defibriniertes Blut.

Die technische Ausführung wird mit dem Apparat von Beckmann vorgenommen. S. die Beschreibungen in allen Lehrbüchern der Untersuchungsmethoden!

Der osmotische Druck hängt von der Ausscheidung fester Harnbestandteile durch die Nieren ab, gibt daher ein Maß der Nierenfunktion, besonders bei Nieren- und Herzkrankheiten. Normal ist er außerordentlich konstant und beträgt $\Delta = -0{,}56$.

Lit.: Hamburger, S. 64, und Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 14 und 15.

Permeabilität und Resistenz der roten Blutkörperchen.

Die roten Blutkörperchen sind für eine Reihe von Substanzen durchgängig. So können sie in nicht unerheblicher Weise Wasser aufnehmen und damit ihr Volumen ändern. Undurchgängig sind die Erythrozyten für Salze; wohl aber können nach den Ergebnissen der physikalisch-chemischen Forschung die elektronegativen Cl'-, CO_3''-, SO_4''-, NO_3'- usw. Ionen, nicht aber K-, Na-Ionen durch die Zellwand hineingelangen, wenn dafür andere Ionen austreten. Die Permeabilität hängt in hohem Grade von der Menge der CO_3''-Ionen in den Erythrozyten ab.

Diese Erscheinungen sind nur erklärbar, wenn man neben dem Protoplasmagerüst der roten Blutkörperchen noch eine intrazelluläre Flüssigkeit, ein *Paraplasma* annimmt. Nur dieses hat wasseranziehende Kraft. Dafür spricht entscheidend der Grad der Wasseraufnahme, wie sofort weiter ausgeführt werden wird.

Die roten Blutkörperchen unterliegen den Gesetzen der Osmose. In Flüssigkeiten, die in der Raumeinheit die gleiche Zahl Moleküle besitzen, findet ein Austausch von Substanzen nicht statt. Solche Lösungen nennt man seit den grundlegenden Untersuchungen von de Vries und Hamburger isotonische, d. h. ihr wasseranziehendes Vermögen, ihr osmotischer Druck ist derselbe. Mit dem Intrazellularplasma isoton ist eine NaCl-Lösung von ca. 0,9%. In einer solchen Kochsalzlösung, der wahrhaft physiologischen, findet kein Austausch von Flüssigkeit statt; die Erythrozyten ändern sich daher gar nicht. Wird eine stärkere (hyperisotonische) Kochsalzlösung als 0,9% mit dem Blute in Berührung gebracht, so wird den Zellen Wasser entzogen, sie schrumpfen.

Bei Verwendung einer hypo-isotonischen (unter 0,9%) Kochsalzlösung dagegen dringt nach den Gesetzen des osmotischen Druckes Wasser in die Blutkörperchen ein, sie quellen. Bei stärkeren Graden der Quellung verlieren die Zellen ihr Hämoglobin.

Diese Schrumpfungen und Quellungen erfolgen nach Hamburger viel weniger stark, als erwartet werden müßte, wenn die Erythrozyten nur aus einer Membran und einem homogenen Inhalt beständen. Dies spricht eben für die Existenz eines Gerüstes, dessen Volumenprozente (43—51%) aus dem abweichenden Verhalten bei der Quellung von Hamburger direkt bestimmt worden sind.

Zunächst vermag der Erythrozyt eine erhebliche Menge Wasser in sich aufzunehmen und, da alle diese osmotischen Phänomene reversibel sind, auch wieder abzugeben. Dies ist natürlich sehr notwendig; denn sonst würden große Wasseraufnahmen des Blutes nicht so anstandslos ertragen. Bei einer zu großen osmotischen Differenz quillt aber die Zelle so an, daß sie zerstört wird: Hb.-Verlust, lackfarbenes Blut. Es lag daher nahe, auf diesem Verhalten eine Methode der Resistenzbestimmung aufzubauen. Dies ist denn auch von verschiedenen Seiten geschehen. Die Ergebnisse sind aber bisher für die Klinik nicht besonders wertvoll gewesen. Das beruht, wie Hamburger ausführt, darauf, daß die Resistenz der Erythrozyten gegenüber Salzlösungen eine komplexe Größe ist, die z. B. abhängt

1. von der wasseranziehenden Kraft des Paraplasmas,
2. von dem Volumen des Paraplasmas,
3. von der Protoplasmabegrenzung.

Die Resistenz der Protoplasmabegrenzung ist es, die man gerne kennen möchte, die aber ohne Ermittlung der beiden anderen Faktoren unmöglich bestimmt werden kann. Tatsächlich kann die Protoplasmaresistenz allein herabgesetzt sein. So verändern hämolytische Sera und gewisse Bakteriengifte die Erythrozyten so, daß sie schon Salzlösungen nicht mehr ertragen, die normalerweise keine Zerstörung verursachen. Es kommen also nicht allein osmotische Verhältnisse in Betracht. Daher geht auch ein Teil der Zellen schon bei geringer Isotoniedifferenz zugrunde, während andere erst sehr viel stärkeren Veränderungen zum Opfer fallen. Man kann daher aus solchen Untersuchungen an Erythrozyten auch nicht indirekt auf die osmotische Konzentration des Blutplasmas schließen, wie man das früher getan hat. Zudem geben alle diese Methoden nur Anhaltspunkte über das Verhalten gegen Salzlösungen. So mag die Widerstandskraft diesen gegenüber normal sein, während bei mechanischen Schädigungen (Schütteln) oder Stauungen im Organismus doch eine ganz abnorme Vulnerabilität der Erythrozyten nachgewiesen werden kann.

Technik der Resistenzbestimmung.

Hamburger (Osmotischer Druck usw. Bd. I, S. 378) empfiehlt, nach einheitlicher Technik zu arbeiten, um richtige Vergleichswerte zu erhalten. Er benutzt ein Etui mit einer Reihe von trichterförmigen Röhrchen mit verschiedenen Kochsalzlösungen, deren Gehalt um 0,01% differiert. Ein Röhrchen enthält 2 ccm der Salzlösung. Mit kalibrierter Pipette werden 0,05 ccm Blut hineingeblasen und mit einem dünnen Fischbeinstäbchen vermischt. Nachdem alle Röhrchen 15 Minuten ruhig gestanden, wird zentrifugiert. In kurzer Zeit ist entschieden, wo Hb. ausgetreten und wo nicht. Ist z. B. die Lösung von 0,5% NaCl farblos, zeigt aber diejenige von 0,49 eine rote Nuance, so wird 0,50% als *Minimumresistenz* bezeichnet (normal 0,46% NaCl), indem hier die am wenigsten resistenten Zellen eben nicht zerstört werden. Man kann auch die *Maximumresistenz* ermitteln; hier sind die am meisten resistenten gerade noch unversehrt. Damit erhält man die *Resistenzbreite.*

Die heute übliche Bestimmung erfolgt in der Weise, daß man in eine Reihe von unten spitz zulaufenden Glasröhrchen von steigendem NaCl-Gehalt je einen Tropfen Blut hineinfallen läßt, leicht aufschüttelt und dann sedimentieren läßt, Zentrifugierung also vermeidet. Man stellt sich durch Abwägen auf der chemisch-analytischen Wage Kochsalzlösungen von 0,26, 0,28, 0,30, 0,32 usw. bis 0,60, 0,62% her und füllt mit diesen Lösungen die Serie der Glasröhrchen.

Nach einigen Stunden erkennt man schon auf Entfernung, wo Hämolyse eingetreten ist und wo nicht. Auch sieht man leicht die erste Bildung des Sedimentes: untere Resistenzgrenze = Maximumresistenz.

Etwas schwieriger fällt die sichere Bestimmung der oberen Resistenzgrenze = Minimumresistenz, wo nur ganz wenige Erythrozyten sich aufgelöst haben und die große Mehrzahl Widerstand bieten konnte.

Zur sicheren Erkennung des Grenzwertes kann man ein Spektroskop benutzen. Noch besser ist die chemische Prüfung auf Hb., indem man von der obersten Flüssigkeit über dem Sediment abpipettiert.

Normal liegt die untere Resistenzgrenze (Maximumresistenz) bei 0,30—0,32. Hier treffen wir das erste kleine Sediment; die obere Resistenzgrenze (Minimumresistenz) sehen wir bei 0,42 oder 0,46.

Gegenüber dem Prinzip von Hamburger und Limbeck, das man als „Blutkörperchenmethode" bezeichnet, ist die sog. „Zählmethode" (Chanel, Janowsky) aufgekommen. So bestimmt Janowsky bei einer Verdünnung von $^1/_{200}$ mit der Mischpipette, wieviel Erythrozyten nach 10 Min. in der Thoma - Zeissschen Kammer intakt bleiben, wenn sie mit NaCl-Lösungen von 0,4, 0,35 und 0,3 gemischt worden sind. Lang schlägt als neue Methode vor, zuerst eine Verdünnung mit 0,4% NaCl-Lösung vorzunehmen, alsdann so lange aus einer Bürette 0,2 proz. Lösung zuzusetzen, bis die Flüssigkeit durchsichtig ist (Schriftprobe: Snellen D—0,6). Es wird so die Plurimumresistenz ermittelt, die wichtiger als die beiden anderen Resistenzwerte sein soll. Es ist aber sehr schwer zu entscheiden, welche Zellen schon gelöst sind.

Um den Einfluß des Serums (Plasmas) auszuschalten, ist es für einzelne Untersuchungen nötig, daß die zur Prüfung kommenden Erythrozyten vorher 2—3 mal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen werden. Nach Snapper verwendet man am besten eine Mischung von 0,9% NaCl und 0,1% $CaCl_2$. Eine andere Methode verwendet Na. oxal. 0,28, NaCl 0,8, Aq. dest. 100,0, darauf Zentrifugieren und Dekantieren, sodann noch 2 mal Waschen in 0,9% NaCl-Lösung.

Ungewaschen sind die roten Blutkörperchen mitunter resistenter. Das Serum ist in pathologischen Fällen in seinem Einfluß verschieden wirksam.

Auch empfehlen manche, vor dem Auswaschen das Blut zu defibrinieren durch Ausschütteln mit Glasperlen.

Itami und Pratt verwenden mit Glasperlen defibriniertes Blut, schütteln tüchtig und setzen dann das Gemisch 24 Stunden in den Eisschrank.

Bauer und Aschner sowie Brieger bestimmen die eingetretene Hämolyse quantitativ mit dem Autenriethschen Kolorimeter, und glauben so bessere Ergebnisse zu erhalten.

Außer der osmotischen Resistenz ist für besondere Fragen eine *Prüfung der mechanischen Resistenz* angezeigt, wobei gewaschene Blutkörperchen im Schüttelapparat beim Schütteln mit Perlen auf Widerstandsfähigkeit untersucht werden. Ferner läßt sich eine Prüfung auf *thermische Resistenz*, dann ganz besonders auf Widerstand gegenüber *hämolytischen Giften*, z. B. Saponin, vornehmen; doch ist bei all diesen letztgenannten Methoden, die in so großem Umfang in der Literatur durchgeprüft worden sind, kaum etwas klinisch Verwertbares herausgekommen.

Ergebnisse der Resistenzprüfungen.

In der Gravidität fand Schäffer eine Resistenzerhöhung gegenüber Jod-Jodkalilösungen. Embryonale Schweineerythrozyten boten verminderte osmotische Widerstandskraft (Rywosch).

Strasser und Neumann berichten über Zunahme der isotonischen Resistenz auf Eisen und über echte Erhöhung der Protoplasmaresistenz unter Arsenwirkung. Ähnliches wird auch von anderen Autoren angegeben. Die Zunahme der Resistenz unter Arsen bestreitet aber Thiele.

In den Untersuchungen von Reicher aus der Sahlischen Klinik konnten unter verschiedenen Verhältnissen Änderungen der osmotischen Resistenz gefunden werden, so bei Pneumonie, Diabetes, schwerer Lungentuberkulose und bei Greisen, Erhöhung bei gutartiger Tuberkulose, größte Resistenzbreite aber bei Nierenleiden.

Besonders interessant ist die enorme Resistenzerhöhung, die Morawitz und Pratt, Itami und Pratt, Hanna Hirschfeld, Rosenthal bei experimenteller Blutgiftanämie (Phenylhydrazin) als scheinbare Art von Immunität entdeckten. Dieselbe ging allmählich so weit, daß selbst reines Wasser die Blutkörperchen nicht mehr auflöste. Dabei waren nicht neue Knochenmarkselemente, sondern die zirkulierenden Zellen verändert, und die Veränderung vom Serum unabhängig, da auch gewaschene Erythrozyten sich gleich verhielten.

Am meisten stieg die osmotische Resistenz, aber nur für wenige Tage, und besonders die Maximumresistenz, weniger die Widerstandsfähigkeit gegen artfremdes Serum und Saponin, Äther, Chloroform, Kobragift.

Es handelt sich dabei um eine starke Vermehrung der Stromabestandteile, da das Sediment des lackfarbenen Blutes bis zehnmal höher war als normal: *Pachydermie* der Erythrozyten. Gleichzeitig ist die Agglutination der Zellen erhöht.

Rosenthal sah, daß erhöhte osmotische Resistenz und Stromavermehrung zwar oft miteinander vorkommen, aber nicht immer, und zwei voneinander unabhängige Prozesse darstellen. Er konnte auch in vitro die Stromasedimentvermehrung nachweisen, so daß also kein biologischer Prozeß vorliegt, sondern eine unmittelbare Giftwirkung auf die Erythrozyten. Eine Lipoidvermehrung fand nicht statt.

Pappenheim konnte schließlich zeigen, daß die Ursache in der Bildung intrazellulärer Körper, „Heinzkörperbildung" gelegen ist und einen nekrobiotischen Vorgang darstellt.

Gerade diese Veränderungen zeigen deutlich, daß man bei den Resistenzprüfungen unter krankhaften Verhältnissen weit davon entfernt ist, rein osmotische oder lipolytische Fragen vor sich zu haben. Es wird daher auch begreiflich, daß trotz der enormen Literatur auf diesem Spezialgebiete das tatsächliche Ergebnis etwas dürftig ausfällt.

In einer Frage aber gibt die Prüfung der osmotischen Resistenz eine klare Auskunft, nämlich darüber, ob eine sog. *hämolytische Anämie* (mit oder ohne Ikterus und mit oder ohne Milzschwellung) vorliegt.

Hier ist für uns die von Chauffard entdeckte Resistenzabnahme der roten Blutzellen neben anderen Befunden einer der wichtigsten diagnostischen Faktoren, so daß man längere Zeit geglaubt hat, in dieser krankhaften Eigenschaft geradezu das Wesen der Affektion zu sehen. Heute wissen wir freilich, daß die Sache so einfach nicht liegt, und daß es andere, unzweifelhafte Fälle, selbst in derselben Familie gibt, die in jeder Weise sich gleichsinnig verhalten, jedoch völlig normale osmotische Resistenz darbieten; selbst Erhöhung soll nach Kagan vorkommen. Die Saponinresistenz aber bleibt bei hämolytischer Anämie ganz normal.

Da die hämolytischen Anämien so oft mit Ikterus einhergehen, so ist die Tatsache von besonderer Bedeutung, daß bei *Stauungsikterus* die osmotische Resistenz stets gesteigert ist (Chanel 1880, Vaquez, Strauss, Limbeck, Sandaya und viele andere).

Milzexstirpation bei hämolytischer Anämie ändert trotz des großen und bleibenden klinischen Erfolges und der Beseitigung der Blutarmut die verminderte Resistenz nicht wesentlich (Chauffard, Roth), wie ich mich auch in zahlreichen eigenen Beobachtungen überzeugen konnte.

Bei *perniziöser Anämie* wird die Resistenz oft als gesteigert angegeben, so als konstante Erscheinung von Hamburger, Heuberger, Cohnreich, Türk, und dann gerne mit der Megalozytose in Verbindung gebracht.

Es wurden aber auch ganz normale Werte (Sandaya, Schultz) und sogar verminderte (Kagan, Ehni-Alexejeff, Gaisböck, Paolini, Roth, Krasny, Reicher u. a.) notiert.

In eigenen Beobachtungen fand ich ebenfalls meist bedeutend erhöhte untere Resistenz (erst bei 0,36 oder 0,38) und leicht herabgesetzte obere Resistenzgrenze, z. B. bei 0,40 schon keine Hämolyse. Es sind also die R. in beiden Richtungen widerstandsfähiger.

Bei dieser Krankheit glaubt Robertson in der Milzvene eine Resistenzabnahme gefunden zu haben; doch traf Huber hier auch normale Werte.

Über sekundäre Anämien und Chlorosen liegen erst wenig Befunde vor, die sich stark widersprechen, so daß ich darauf nicht eingehe; auch die Befunde bei Alkoholintoxikation sind widerspruchsvoll.

Bei Hämoglobinurie trafen Meyer und Emmerich die osmotische Resistenz nicht erheblich verändert, diejenige gegen thermische und mechanische Einflüsse aber vermindert.

Unter den experimentellen Blutgiftanämien finden sich sehr wechselnde Verhältnisse. Toluylendiamin erzeugt nach Daumann und Pappenheim stets Resistenzabnahme, Pyrodin aber Steigerung der osmotischen und Saponinresistenz durch Heinzkörperbildung. Saponin ist nur in vitro wirksam, in vivo ohne Einfluß.

Blutentziehungen (Oczesalski) sollen Maximum- und Minimumresistenz erhöhen.

Die Widerstandsfähigkeit gegen Saponin hängt nach Ottiker nicht allein vom Cholesteringehalt des Blutes, sondern auch von der CO_2-Menge und vom Stromazustand ab.

Die Befunde bei Karzinom lauten gleichfalls verschieden. Lang und Schmidtlechner verzeichnen Erhöhung, Sandaya aber nur 5mal von 12 Fällen.

Cohnreich findet mit modifizierter Langscher Methodik die Plurimumresistenz erhöht bei Ikterus, akuten Infektionen, Chlorose, Anämien, Saturnismus, besonders aber bei Karzinom des Magens, im Gegensatz zu allen anderen Magen- und Darmaffektionen.

Nach Entfernung der Milz steigt bei Tieren die Resistenz; dabei ist das Serum ohne Einfluß (Pel, Pearce).

Im Höhenklima nimmt nach Wanner die Resistenz ab, weil viel mehr jugendliche Zellen gebildet worden seien. So sehen wir in der Beobachtung von Frenkel-Tissot bei einer familiären hämolytischen Anämie die Resistenzverminderung nur im Hochgebirge auftreten, während ich sie selbst bei den Knaben in der Ebene stets vermißt hatte.

Literatur der Resistenzuntersuchungen

(s. auch die Kapitel über experimentelle Anämie und hämolytische Anämie).

Ando, Uteruskarzinom. Inaug.-Diss. München 1916. — Bang, Chemie u. Biochemie der Lipoide. Bergmann. 1911. — Bauer u. Aschner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 172. 1919. — Bechhold u. Kraus, Biochem. Zeitschr. **109**, 226. 1920. — Beltz, Bei Alkoholismus. Kongr. f. inn. Med. 1914. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bonano, Fol. haematol. **7**, 117. — Bonin, Strahlentherapie. 1921. S. 549. — Brieger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 397. 1920. — Bylina-Chosroew, Fol. haematol. **17**, 85. — Chalier, Fol. haematol. **14**, 123. — Charlton, Inaug.-Diss. Berlin 1916. — Cohnreich, Fol. haematol. **16**, 307. 1913. — Daumann u. Pappenheim, Fol. haematol. A. **18**, 241. 1914. — v. Domarus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. 1908. — Elmi u. Alexieff, Soc. biol. 1908, S. 1101. — Fillinger, Alkohol. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 999. — Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902. Lit.! — Handrick, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 312. 1912. — Hertz, Arch. mal. coeur 1912, S. 731. — Herzfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 476. 1913. — Heuberger u. Stepp, Saponinresistenz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 525. 1912. — Heuer, Fol. haematol. **18**, 100. 1914. — Hill, Arch. of intern. med. **16**. 1915. As. — Hanna Hirschfeld, Fol. haematol. **9**, 554. — Jakoby, Hofm. Beitr. **6**. — Isaac, Schmidts Jahrb. **310**, 113. 1911. Übersichtsref. — Itami u. Pratt, Biochem. Zeitschr. **18**, 302. 1909. — Kagan, Theorie über Wirkung der hämotoxischen Substanzen. Fol. haematol. **17**, 211. 1913. Lit. — Kossel, Berl. klin. Wochenschr. 1899. — Krasny, Fol. haematol. A. **16**, 353. 1913. — Kunkel, Fol. haematol. **14**, 430. 1913. — Lang, Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902. Lit.! — Liebermann u. Fillinger, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 308 u. 462. — May, Ann. de méd. 1914. — Erich Meyer u. Emmerich, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**. — Morawitz u. Pratt, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1817. — Narimasa, Inaug.-Diss. München 1916. — Oczesalki u. Sterling, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 9. 1912. — Ottiker, Fol. haematol. **18**, 117. 1914. — Paolini, Policlinico, sez. chirurg. 1913, S. 271. — Pappenheim, s. Häm. Anämie. — Pearce u. Peet, Journ. of exp. med. **18**, 494. 1913. — Pel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 592. 1912. — Port, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 307. — Reicher, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 481. — Ribierre, Thèse de Paris 1903; Fol. haematol. **2**, 153. 1905. — Robertson, Arch. of internal med. **16**. 1915; Fol. haematol. **18**, 22 u. 51. — Rohden, Quarzlampe. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**, 441. 1920. — Ronbier, Progr. méd. 1913, S. 173. — Rosenthal, Fol. haematol. **10**, 253. Lit.! — Rowe, Inaug.-Diss. Leipzig 1911. — Rywosch, Zentralbl. f. Physiol. **28**. 1914; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **157**. — Salin, Biochem. Zeitschr. **110**, 176. 1920. — Samuely, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89**. 1906. — Sandaya, Inaug.-Diss. Göttingen 1912. — Sattler, Fol. haematol. **9**, 216. Lit.! — Schäffer, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 40; Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1776. — Schultz u. Charlton, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 631. — Snapper, Biochem. Zeitschr. **43**, 256. 1912. — Spanje, Holl. Ref. Klin. Zentralbl. **17**, 115. — Strasser u. Neumann, Med. Klin. 1909, S. 1262. — Tasawa, Alkohol. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **18**. — Thiele, Inaug.-Diss. Berlin 1916. As. — Tschistowitsch, Ann. de l'inst. Pasteur 1899. — Wanner, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **116**, 769. 1912. — Weihrauch, Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 18.

Die Volumenprozente von Blutkörperchen und Blutplasma.

Eine genaue Kenntnis darüber, wieviel Volumenprozente des Blutes auf die roten Blutkörperchen und wieviel auf das Plasma fallen, ist von großem Werte.

Bisher standen aber dieser Ermittlung bedeutende Schwierigkeiten im Wege. Das Volumen der Erythrocyten hängt natürlich in hohem Grade von der Zahl der roten Blutzellen ab, aber nicht ausschließlich, wie wir bereits mehrfach gesehen haben.

Prinzipielle Bedenken bei den Methoden zur Feststellung der Volumenprozente sind die folgenden.

Bei der Zentrifugier-, besonders aber bei der Sedimentiermethode, ist stets Blutplasma zwischen den Erythrozyten eingeschlossen, so daß dadurch ein Fehler entsteht. Es wäre auch nicht unmöglich, daß unter diesen Umständen die Blutscheiben Wasser abgeben und damit das Plasmavolumen größer wird. Zweifellos werden die Erythrozyten bei diesen Bestimmungen chemisch verändert und, wie Hamburger angibt, auch deformiert. Ferner ist selbst der Zusatz einer isotonischen Lösung nicht irrelevant; denn die Vermischung zweier unter sich isotonischen Flüssigkeiten kann zu einer Kombination führen, die nicht mehr isoton ist. So erklärt es sich auch, warum die verschiedenen Methoden abweichende Resultate geben; ist ja doch die Menge des sich ausscheidenden Serums stark von der angewandten Methode abhängig. Es kann sich also nur um Vergleichswerte handeln, die nach gleicher Technik erhalten worden sind.

Methoden:

1. Sedimentierung. Man überläßt das Blut in einem kleinen graduierten Zylinder der spontanen Sedimentierung, nachdem man durch Zusatz von sehr wenig oxalsaurem Natron (für 1 ccm Blut 0,002 g) die Gerinnung verhindert hat. Nach 1—2 Tagen ist die Höhe der Sedimentschicht konstant geworden und kann abgelesen werden. Über den roten Blutkörperchen kann man eine grauliche Schicht von Leukozyten und dann das Serum wahrnehmen (Methode von Biernacki). Nach demselben Prinzip hat Grawitz ein Blutvoluminimeter konstruiert. Diese Methode ist durchaus unwissenschaftlich, wird auch von Physiologen von Fach (Hamburger) nicht einmal mehr erwähnt. Die zahlreichen Fehler, die ihr anhaften, sind bereits eingehend erörtert.

2. Zentrifugierung. Hämatokritmethode. Zuerst hat Hedin eine modifizierte Zentrifuge als Hämatokrit empfohlen; dann hat Gärtner einen ähnlichen Apparat konstruiert. Früher sind zur Verhinderung der Gerinnung Verdünnungsflüssigkeiten (2,3 proz. Kal.-bichromat.-Lösung oder Müllersche Flüssigkeit) verwendet worden, die aber nicht isoton sind und das Volumen verändern. Man kann aber jetzt wirklich isotonische Kochsalzlösung (0,92%) anwenden und erhält brauchbare Werte, die zwar noch zu groß sind, aber zu dem wahren Volumen in einem konstanten Verhältnis stehen (Hedin). Der erhaltene Wert muß nach Eijkman mit 0,9025 multipliziert werden. Nötig ist eine Zentrifuge von hoher Umdrehungsgeschwindigkeit (2600 Touren in der Minute, Dauer des Verfahrens $1^1/_2$ Stunden). Für eingehende Studien des Hämatokrits verweise ich auf Hedin (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **60**) und Koeppe (Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1895).

Hamburger (S. 64) empfiehlt als zuverlässig folgende Methode, die auch den Vorteil hat, wenig Blut zu erfordern.

Ein kleines dickwandiges, verschließbares Glasröhrchen (selbst angefertigt!) wird mit einigen Glasstückchen beschickt. Man läßt Blut, etwa 1 ccm, einfließen, bis das Röhrchen voll ist, verschließt und schüttelt zum Zwecke des Defibrierens $^1/_4$ Stunde lang. Nach vorgenommener Filtration wird mit einer Kapillarpipette eine bestimmte Menge abgemessen und in einem Hämatokritröhrchen zentrifugiert bis zu konstantem Volumen.

Koeppe sucht in den Zentrifugierröhrchen eine dünne Ölschicht herzustellen, um Gerinnung zu vermeiden, und kann dann direkt das Volumen ablesen.

Capps vermeidet jeden Zusatz und zentrifugiert direkt. Durch sehr rasches Arbeiten läßt sich die Gerinnung vermeiden, sofern eine vorzügliche Zentrifuge mit elektrischem Antrieb zur Verfügung steht.

Das gleiche Prinzip der direkten Zentrifugierung hat Grawitz schon seit Jahren empfohlen und angewandt. Man wird seinen Vorschlag, eine größere Blutmenge, als der Hämatokrit verlangt, zu verwenden, nur beistimmen können. Es ist also die Venenpunktion vorzunehmen, die am besten schnell zu der nötigen Blutmenge führt, und schnelles Arbeiten ist absolut nötig. Leider sind aber in der Vene die Volumenprozente verändert.

Die ganze Hämatokritmethode kann kaum als zuverlässig angesehen werden und wird von vielen Autoren als unwissenschaftlich bezeichnet. Heute ist freilich die Methode Bönniger durchaus brauchbar.

3. Die Bestimmung durch das elektrische Leitvermögen. Sie basiert auf der Entdeckung, daß rote Blutkörperchen den elektrischen Strom so schlecht leiten, daß das Leitvermögen des Gesamtblutes nahezu ganz auf Rechnung des Plasmas fällt. Das Verfahren hat sich aber nicht bewährt, und namentlich ist die Berechnung des wirklichen

Wertes noch nicht genügend wissenschaftlich fundiert (s. Hamburger, Höber, Handbuch der Biochemie von Oppenheimer 1908).

Oker-Blom und Fränkel haben eine Kurve konstruiert für die Abhängigkeit des Blutkörperchenvolumens von der Relation zur Leitfähigkeit des Serums und Leitfähigkeit des Blutes, aus der sich die Berechnung vornehmen läßt.

4. Indirekte Methoden. Eine solche haben zuerst die Gebrüder Bleibtreu (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **51**, 151. 1892) angegeben. Durch Vermischung einer bestimmten Menge Blut mit einer bestimmten Menge 0,6 proz. NaCl-Lösung wird die Konzentration des Serums dem Flüssigkeitszusatz entsprechend verdünnt, und es wird der N-Gehalt oder das spezifische Gewicht des unverdünnten Serums und des Serumkochsalzgemisches bestimmt und nach einer angegebenen Formel das Volumen des Serums berechnet.

Die ursprüngliche Methode verwertet eine nicht isotonische Lösung, kann daher keine richtigen Resultate geben. Es muß eine wirklich isotonische NaCl-Lösung benutzt werden (s. Eijkman, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**; Hamburger, Zeitschr. f. Biol. 1897, die beide das spezifische Gewicht der N-Bestimmung vorziehen).

E. Grawitz bestimmt zuerst das spezifische Gewicht des Gesamtblutes (D_1), dann nach Zentrifugieren das spezifische Gewicht des Serums (D_2), endlich das spezifische Gewicht der Blutkörperchenmasse (D_3). Daraus wird der Prozentgehalt X des Serums im Blute nach der Formel berechnet

$$X = \frac{100\,(D_3 - D_1)}{D_3 - D_2}.$$

Bei den normalen Durchschnittswerten erhält man bei $D_1 — 1056, D_2 = 1030, D_3 = 1082$ nach dieser Formel 50% Serum.

Nach den meisten Methoden wird ca. 40—50% Volumen der Erythrozyten gefunden.

Capps erhält mit seiner Methode (direkte Zentrifugierung ohne Zusatz) 50% Volumen der Erythrozyten; er setzt diesen Wert = 1. Pathologisch gefundene Volumina drückt er in Prozenten der Norm aus. Er bestimmt sodann die Zahl der roten Blutzellen und gibt auch hier pathologische Werte in Prozenten des Normalen an. Jetzt bringt er die beiden Größen in Relation und erhält aus dem Verhältnis $\frac{\text{Blutkörperchenvolumen}}{\text{Blutkörperchenzahl}}$, in Prozenten der Norm ausgedrückt, das mittlere Volumen der Erythrozyten. Diesen Begriff bezeichnet er als *Volumenindex*.

Sahli schlägt dafür den Ausdruck Volumenquotient oder *Volumenwert* der roten Blutkörperchen vor. Normal ist dieser Quotient natürlich = 1, pathologisch nach Capps als eine der konstantesten und diagnostisch wertvollsten Erscheinungen nur bei perniziöser Anämie über 1,0, sonst bei den Anämien gewöhnlich unter 1,0. Der Volumenquotient geht also dem Hb.-Quotienten oder Färbeindex parallel.

Gram mischt 0,5 ccm einer isotonischen Lösung von Natriumzitrat 3,0 : 100,0 und 4,5 ccm venöses Blut und zentrifugiert 90 bei 3000 Umdrehungen in der Minute. Ergebnisse ♂ 41—51%, ♀ 36—45%.

Er kommt ebenfalls wie ich zur Auffassung, daß die Schwankungen des F.-I. vom R.-Volumen abhängen.

Durch viskosimetrische Untersuchungen und Verwendung verschiedener Flüssigkeiten hat Ulmer das Volumen von Pferdeblutkörperchen bestimmt und nach Vornahme verschiedener Kontrolluntersuchungen bis auf 1% genaue Resultate erhalten.

Diese Methode wurde von Alder und Suzuki in meinem Institut in eingehendster Weise geprüft, erwies sich aber als ungenau und für Untersuchungen am Menschen wenig brauchbar. Die später von Bircher durchgeführte Neubearbeitung der Ulmerschen Methode, besonders die Heranziehung des neu konstruierten Hessschen Serumviskosimeters und das Eindichtungsverfahren lassen heute auch durch indirekte viskosimetrische Bestimmung brauchbare Werte erzielen. Die Methode bleibt aber umständlich und verlangt peinlich genaues Arbeiten.

Dagegen ergab jetzt die refraktometrische Bestimmung des Plasmas und des Plasmakochsalzgemisches bei den Prüfungen Alders sehr zuverlässige Ergebnisse, so daß wir diese Methode aufs lebhafteste für den klinischen Gebrauch empfehlen können.

Die refraktometrische Methode zur indirekten Bestimmung von Blutkörperchen und Plasmavolumina war schon früher von Bence empfohlen worden, ebenso hatten sie Kämmerer und Waldmann angewendet und auch Sahli (Untersuchungsmethoden) hatte darauf hingewiesen. Allen diesen Autoren war aber die theoretische Grundlage, warum hier nur Refraktometrie, nicht aber Viskosimetrie zum Ziele führen kann (s. S. 50ff.) noch ganz unbekannt gewesen.

Alder erbrachte den Nachweis, daß die Verdünnungskurven aller menschlichen Plasmen mit physiologischer NaCl-Lösung in einem Koordinatensystem eine Gerade geben und daß die gefundenen Werte mit den aus der Verdünnung berechneten völlig übereinstimmen.

Der Fehler betrug höchstens 0,2 Pulfrichsche Einheiten.

Technik der Volumenbestimmung.

1. Refraktometrische Bestimmung.

Man bestimmt die Refraktion des Hirudinplasmas und vergleicht mit der Refraktion eines Gemisches, das zu gleichen Teilen Hirudinblut und 0,9 proz. NaCl-Lösung enthält.

Zur Herstellung einer genau gleichen Mischung benutzt man die Pipette mit zwei Ampullen (wie bei R-Zählung nach Hayem-Sahli):

1. Gewinnung von Hirudinblut nach Handbad aus der Fingerkuppe in einem Ausscheideröhrchen unter leichtem Mischen der hineinfallenden Bluttropfen.

2. Ansaugen des Hirudinblutes bis zur Marke zwischen beiden Ampullen. Reinigen der Pipettenspitze.

3. Ansaugen von 0,9 proz. NaCl-Lösung, bis das Blut die Marke hinter der zweiten Ampulle erreicht hat.

Sorgfältig beachten, daß das Ansaugen sofort mit Eintauchen der Pipette in die NaCl-Lösung beginnt. Nachher Abwischen der Pipettenspitze.



Abb. 18. Pipette für die Verdünnungsflüssigkeit.

4. Ausblasen beider Ampullen in ein Uhrglas und zweimaliges Wiederansaugen und Mischen und Hineinbringen in kleines Ausscheideröhrchen (Eisschrank). Sedimentierung über Nacht oder Zentrifugieren 1—3 Minuten bei geringer Umdrehungszahl.

Das Plasma der Mischflüssigkeit ist am folgenden Tage ganz klar, das reine Plasma oft noch trüb durch Blutplättchen. In diesem Falle abpipettieren und zentrifugieren.

Die Berechnung erfolgt, wenn man die Pulfrichschen Einheiten einsetzt:

R_p = Refraktion des reinen Plasmas,
R_k = ,, der physiol. Kochsalzlösung (= ca. 19),
R_m = ,, der Mischungen zu gleichen Teilen ist,

nach der Formel

$$\text{Formelemente} = 100 - \frac{100\,(R_m - R_k)}{R_p - R_m}.$$

Man kommt also mit 2 Refraktionsbestimmungen aus, da der Wert R_k ein für allemal bestimmt wird bei der Herstellung der Lösung.

Unsere Resultate sind außerordentlich genau (Fehlerbreite 0,5—1,0%), und der Wert der Methodik ist ja so leicht durch Kontrollen feststellbar.

Wenn Kämmerer und Waldmann die refraktometrische Ermittlung schließlich als unzuverlässig bezeichneten, so gilt das nur für ihre Oxalatplasmamischungen, die eben — wie Alder zeigen konnte, die Refraktion, in vollem Gegensatz zu Hirudin, aufs schwerste und unregelmäßig verändern.

Ergebnisse: Nach unseren Untersuchungen (Alder) betragen die Volumenprozente der Formelemente (Rote, Weiße und Blutplättchen, letztere

machen gar nicht so wenig aus, wie das Zentrifugieren augenfällig zeigt!) normal 41—46% (Breite der physiol. Schwankungen) Mittel 44%. Im Venenblut ist das Volumen etwas höher (statt 42 z. B. 44,9).

Reich fand auf der Fr. Müllerschen Klinik die Resultate mit den Methoden von Bence und von Alder ungefähr gleich. Für den mittleren Volumenwert der Blutkörperchen setzt er 41,1% ein.

2. Viskosimetrische Bestimmung.

Weitere Prüfungen ergeben jetzt, daß die Volumenprozente der Formelemente fast immer weitgehend mit den Viskositätszahlen parallel gehen, so daß die Viskositätszahl ein sehr gut brauchbarer Maßstab für die Volumenprozente darstellen.

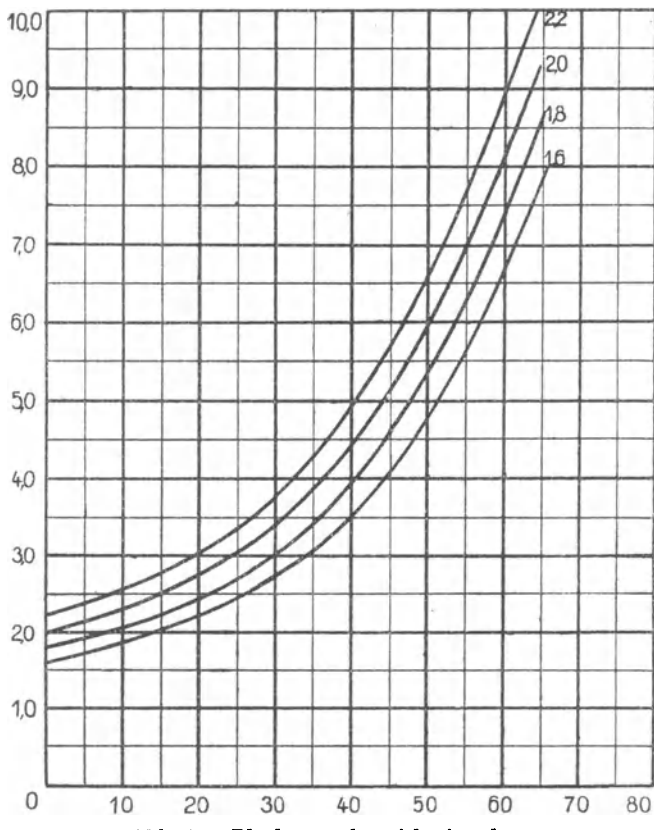


Abb. 19. Blutkörperchenviskositätskurve.

Das war auch früher schon erfaßt und eingesehen worden; nicht aber konnte man sich vorstellen, daß die Parallele derartig genau ausfällt.

Es ist aber einleuchtend, daß alles, was die Viskosität beeinflußt, wie die Größe und das Volumen der einzelnen roten Blutkörperchen, die Zahl großer Leukozyten (Myelose), die starke Plättchenvermehrung in ganz gleicher Weise auch die Volumenprozente der körperlichen Elemente in Mitleidenschaft ziehen muß. Außer jeder Beziehung bleibt nur der verschieden hohe Viskositätswert des reinen Plasmas.

Der Hb.-Wert der Zellen erweist sich für die Viskosität der R., solange normale Hb.-Füllung der Zellen besteht, als ohne nachweisbaren Einfluß, denn wie die Berechnungen ergeben, zeigt, auf gleiche Volumina korpuskulärer Elemente zurückgeführt, das Blut bei Chlorose und perniziöser Anämie genau die gleiche Viskosität, trotz völlig anderen Färbeindexes.

Verdünnt man Hirudinblut mit eigenem Plasma, so ergibt sich eine Viskositätskurve ganz bestimmten Charakters, auf der alle R-Volumina liegen und die vom Nullpunkt (= reines Plasma) beginnen und schließlich zu ∞ führen.

Für Blut von verschiedener Plasmaviskosität verlaufen die Funktionskurven der Blutviskosität völlig analog, wie das Koordinatensystem in Abb. 18 ergibt. Es können daher die Volumenprozente der körperlichen Elemente bei Kenntnis der Blutviskosität und der Plasmaviskosität ohne weiteres aus dem Koordinatensystem abgelesen werden.

Vergleiche der Volumenbestimmung mit der refraktometrischen Methode und der Ablesung nach der Kurve $\eta - \eta_2$ zeigen sehr gute Übereinstimmung (Alder). Die Unterschiede übersteigen $\pm$ 2—3 Vol.-Proz. nicht.

Bei den Volumenbestimmungen schwerer Anämien empfiehlt sich nur die refraktometrische Methode, da bei den niedrigen Viskositätswerten die Fehler der Ablesung für die viskosimetrische Methode zu groß werden.

In der Studie von Suzuki in meinem Institut sind die Methoden der Volumenbestimmungen besonders eingehend kritisch geprüft.

Unter krankhaften Verhältnissen sinkt das Volumen der Formelemente des Blutes sehr erheblich, vor allem bei Anämien, während es im Verhältnis zu der Zahl der R bei perniziöser Anämie vermehrt ist.

Beispiele.

1. Leichte Chlorose (Rezidiv in voller Arbeit, zufälliger Befund bei Kontrollen, keine Beschwerden).

Hb. = 60%; R = 4,56; η = 3,4; Formelemente (F.E.) = 30,9 Vol.-Proz.

2. Ebenso zufälliges Rezidiv.

Hb. = 78%; R = 4,272; η = 3,1; F.E. = 33,5 Vol.-Proz.

3. Geheilte (kompensierte) Chlorosen.

Hb. = 99%; R = 4,602; η = 4,2; F.E. = 40,9 Vol.-Proz.
Hb. = 97%; R = 4,578; η = 4,0; F.E. = 40,7 „

4. Sekundäre Karzinomanämie.

Hb. = 37%; R = 2,026; η = 2,3; F.E. = 17,9 Vol.-Proz.

5. Hämolytische Anämie.

Hb. = 52%; R = 2,562; η = 2,7; F.E. = 23,6 Vol.-Proz.

6. Perniziöse Anämien.

Hb. = 44%; R = 1,082; η = 2,4; F.E. = 17,9 Vol.-Proz.
Hb. = 96%; R = 3,574; η = 7,3; F.E. = 43,1 „

Aus dem Volumwert lassen sich weitere Werte ableiten, so die Berechnung der relativen Größe des einzelnen roten Blutkörperchens nach Capps. Allein eine *direkte Volumenbestimmung des einzelnen R* (Alder) ist entschieden vorzuziehen und rasch ausführbar. Normal sind in 1 mm³ Blut 5 000 000 R. mit durchschnittlich 0,44 mm³ Volumen

$$1\,R \text{ also} = 0{,}44 \text{ mm}^2 : 5000000 = 88\ \mu^3.$$

Man teilt die mit 1000 multiplizierte Volumenzahl des Kubikmillimeters Blut durch die R-Zahl, ausgedrückt in Millionen (z. B. 440 : 5 = 88 μ^3).

Unter Berücksichtigung der Plättchen und Leukozyten erhält man 86—87 μ^3. Geheilte Chlorosen (obige Fälle) ergeben niedrige Volumenzahlen 78, 83 μ^3; sekundäre Anämien ebenso (tiefster Wert 59 μ^3); hämolytische Anämien = 92 μ^3. Perniziöse Anämien: 1. 165 μ^3, 2. Fall in Remission 120 μ^3.

Reich berechnet nach der Methode von Alder das mittlere R.-Volumen zu 92,2 μ^3 bei 41,1 Vol.-Proz. der Erythrozyten. Er fand bei Karzinom die R.-Größe fast normal, bei Tuberkulose aber fast immer Mikrozytose. Analog lauten auch die Befunde von Csaki. Carric-Froehlich bestimmte die R.-Volumina für den Mann zu 90, bei der Frau zu 91 μ^3 und für das Gesamtblut zu 45% für das männliche und 41% für das weibliche Geschlecht.

Es ist kein Zweifel, daß diese Art der Volumenbestimmung wertvolle Einblicke bei vielen Krankheiten gestattet und mich, speziell in der Lehre der hämolytischen Anämie, zu besonders bemerkenswerten Ergebnissen geführt hat (siehe dort!).

Literatur über Bestimmung der Volumenprozente von Erythrozyten und Plasma.

Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. **23**. 1897 u. **25**. 1898. — Alder, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. 1918. — Bence, Zentralbl. f. Physiol. **19**. 1905; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 36 und in Koranyi u. Richter, Physikal. Chem. u. Med. Leipzig 1908. — Bircher, s. S. 45. — Bleibtreu, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **51**. — Bock, Plasmavol. Arch. of internal med. 1921, S. 83. — Bönniger, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 161; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **20**; Zeitschr. f. klin. Med. **76**. — Bugarsky

u. Tangl, Elektr. Leitfähigkeit = λ. Zentralbl. f. Physiol. **11**, 1897 u. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1897, S. 551. — Capps, Journ. of med. research 1903; Journ. of the Americ. med. assoc. 1901. — Csaki, Zeitschr. f. klin. Med. **93**, 405, 1922. — Ege, Kritik der Methoden. Biochem, Zeitschr. **109**, 241. 1920. — Fränkel, Zeitschr. f. klin. Med. **52**, 492. 1904; λ. Med. Klinik 1921, S. 690. — Froehlich, Fol. haematol. **27**, 109. 1922. — Gram, Soc. biol. 1921, S. 151. — Hamburger, S. 64. — Hedin, Skandinav. Arch. f. Physiol. **2**. 1890. — Kämmerer, S. 46. — Keith, Plasmavol. Arch. of internal med. 1915, S. 547. — Koeppe, Fol. haematol. **2**, 334. 1905; Arch. f. Physiol. **107**. 1905. — Koranyi u. Bence, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **110**, 513. 1905. — Lamson, Klin. Zentralbl. **14**, 397. — Larrabee, Journ. of med. research 1911. — Miller, Gravidität. Journ. of the Americ. med. assoc. 1915, S. 779. — Meyer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **20**. — Oker-Blom, λ. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **79**, 510. 1900. — Reich, Zeitschr. f. klin. Med. **90**, 329. 1921. — Roth, λ. Zentralbl. f. Physiol. 1897, 10. Juli. — Schrottenfroh, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **123**. 1908. — Stewart, Nur für größere Blutmengen. Amer. journ. of physiol. **24**, 356. 1899. — Suzuki, Fol. haematol. **26**, 1. 1920. — Ulmer, Inaug.-Diss. Zürich 1909.

Die Blutgerinnung und die Bestimmung der Blutgerinnungszeit.

Die Blutgerinnung ist ein sehr komplexer Vorgang, der in vielfacher Hinsicht uns noch wenig geklärt erscheint. So interessant das Problem seiner Natur nach auch ist, so bedeutet das überall hervortretende Bestreben, für alle möglichen vitalen Vorgänge aus der Gerinnung Schlüsse zu ziehen, eine Verkennung der Tatsache, daß die *Gerinnung an sich keinen vitalen, physiologischen Vorgang* darstellt. Das sollte namentlich bei der Beurteilung der Funktion innersekretorischer Organe zu großer Vorsicht mahnen.

Mit Thrombose hat die Gerinnung selbst nur gewisse Beziehungen und ist in keiner Weise identisch, ebenso sind hämorrhagische Diathesen ganz andere Vorgänge, haben mit den Gefäßen, den Gefäßendothelien, den Blutplättchen, der Thrombusbildung, dem Knochenmark, aber so gut wie nichts mit der Gerinnung zu tun.

Nach den Dorpater Studien von A. Schmidt erschienen für die Gerinnung nötig:

1. Das Fibrinogen, das fertig gelöst im Blutplasma und in Körperflüssigkeiten vorkommt als Globulinkörper.

2. Das Fibrinferment (Thrombin), aus Blut- oder anderen Körperzellen entstehend und zuerst in Vorstufen (Prothrombin) vorhanden.

Dazu kam 3. die fibrinoplastische Substanz A. Schmidts, gebildet im Blutplasma, die jedoch später von Hammarsten als für unsere Vorstellungen unnötig hingestellt worden ist.

Die Theorie nahm also die Umwandlung eines Eiweißkörpers, des Fibrinogens, unter dem Einfluß von Fermenten bei Anwesenheit von Kalksalzen an. Nach den Forschungen von Morawitz sollte das Thrombin (= Fibrinferment) bzw. dessen Vorstufe, das Prothrombin, aus Thrombogen und Thrombokinase entstehen, Fermente, von denen die Thrombokinase (= Zytozym Fuld) von Gewebszellen, besonders den Blutplättchen, geliefert wurde, das Thrombogen (Plasmozym Fuld) aber bereits im Plasma präexistent wäre.

In den letzten Jahren ist aber diese ganze A. Schmidtsche und von Morawitz erweiterte *Fermenttheorie* sehr in Frage gestellt worden, weil sehr viele Tatsachen nicht mit Fermentwirkungen übereinstimmen; ja es lehnen fast alle Autoren in der letzten Zeit die Theorie ab und kehren zu rein *chemischen*, besonders *kolloidchemischen Auffassungen* zurück.

So nimmt Nolf im Plasma drei Kolloide an: Fibrinogen, Thrombogen (beide im Blute präexistent und in der Leber gebildet) und Thrombozym (aus Leukozyten und Endothelien entstanden). Wird in irgendeiner Weise das

kolloidale Gleichgewicht gestört, so tritt Gerinnung ein, sofern noch Komplement vorhanden ist.

Außerdem findet sich im Blut noch Antithrombosin, das die Gerinnung hintan hält; dessen Bildung gleichfalls in die Leber verlegt wird.

Der *Bildungsort des Fibrinogens* ist nach zahlreichen experimentellen, chemischen und klinischen Forschungen die Leber; ob nebenbei auch noch das Knochenmark in Frage kommt, ist heute wohl unsicher. In neuester Zeit wird aber auch der hepatische Ursprung angezweifelt.

Bei dem komplexen Charakter der Gerinnung ist von vornherein zu erwarten, daß in manchen Krankheiten nur ein *Gerinnungsfaktor* verändert ist, und die bisherige Forschung spricht entschieden in diesem Sinne.

So beruhen manche Störungen der Schwergerinnbarkeit des Blutes auf Mangel an Fibrinogen. Hierher zählt wohl die Cholämie bei Leberinsuffizienz mit ihrer Neigung zu hämorrhagischer Diathese. Auch seltene andere Affektionen (Pseudohämophilie) sind hierher zu rechnen.

Anderseits dürfte die Neigung der Chlorosen zu Thrombosebildung, ein nicht mit Gerinnung identischer Vorgang, besonders in ihrem klassischen Gegensatz des Fehlens aller Thrombosen bei perniziöser Anämie, auf Plättchenveränderungen zurückzuführen sein. Perniziöse Anämie zeigt extrem niedrige, Chlorose in vielen Stadien sehr hohe Plättchenwerte.

Fonio hält die Blutplättchen, deren Zahl bei Hämophilie nicht vermindert ist, bei diesem Leiden für chemisch insuffizient, während Sahli und mit ihm viele andere Autoren bei Hämophilie eine vererbbare Insuffizienz der Gefäßwandzellen voraussetzt.

Manche hämorrhagische Diathesen sind durch auffälligste Plättchenarmut charakterisiert (schon Denys, Hayem, Pagniez) und werden von Frank als Aleukie unter der Annahme einer Knochenmarksinsuffizienz besonders herausgehoben. Es muß hier aber sofort wieder gesagt werden, daß die extravasale Gerinnung trotz großen Plättchenmangels völlig normal verlaufen kann, z. B. eigene Beobachtung: chron. hämorrhag. Diathese (aber längere Zeit ohne Blutung) Hb. 97%, R 4,5, L. 4200, Pl. 42500, Beginn der Gerinnung nach 3 Min., Ende nach 5 Min. Fonio hält bei diesen hämorrhagischen Diathesen die Plättchen für chemisch vollwertig, aber in ihrer Zahl für zu sehr herabgesetzt. Daß viele hämorrhagische Diathesen, aber nicht alle, oft erstaunlich wenig Blutplättchen aufweisen, kann ich vollständig bestätigen und als Beispiel großer Plättchenarmut besonders auch noch die Lymphadenosen hinzufügen, bei denen durch Entwicklung von lymphatischem Gewebe im Knochenmark die Bildung der Plättchen vernichtet wird.

So sieht man denn tatsächlich große Verschiedenheiten in den Faktoren, die bei der Blutgerinnung wohl sicher eine Rolle spielen; aber dennoch ist die klinische Bedeutung der Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchungen leider noch nicht groß, weil wir offenbar noch viel zu wenig in die Tiefe all dieser Probleme hineinsehen, obwohl gerade auf diesem Gebiet andauernd Hochflut der Publikationen herrscht.

Daß bei der Gerinnung die Blutplättchen eine erhebliche Rolle spielen, war seit der Entdeckung dieser Gebilde klar. Insbesondere hat Bürker ihnen stets eine ganz große Bedeutung für die Koagulation beigelegt, und Morawitz hat das Thrombogen fast ganz aus Blutplättchen abgeleitet. Viel größer aber ist die Parallele zwischen hämorrhagischer Diathese zu Plättchenarmut als mit der Gerinnung, denn bei sehr schweren hämorrhagischen Diathesen bleibt die Gerinnung ganz normal.

Wenn Nolf, Achard und Aynaud die Rolle der Plättchen nicht so hoch einschätzen, so braucht eben bei der Komplexnatur der Gerinnung nicht alles von einem Faktor beherrscht zu sein, ohne daß seine Wichtigkeit damit ausgeschlossen wäre.

Bordet läßt das Fibrinferment (Thrombin) aus dem Zytozym (hier Blutplättchen besonders wichtige Quelle) und dem Serozym entstehen. Er behauptet die Lipoidnatur des Zytozyms. Auch Zack legt den Lipoiden eine wichtige Bedeutung bei; desgleichen betonen die Wichtigkeit der Fette und Lipasen Stuber und Heim.

Das Schema der Gerinnung würde nach der Fermenttheorie lauten:

Thrombokinase (Morawitz)
= Zytozym (Bordet u. Fuld) ⟩ Prothrombin ⟩ Thrombin
Thrombogen (Morawitz) + Ca-Ionen = Fibrinferment ⟩ Fibrin.
= Plasmozym (Fuld
= Serozym (Bordet) + Fibrinogen

Es muß aber diese hier gegebene Darstellung, die auf der Fermenttheorie der Gerinnung basiert, als sehr erschüttert bezeichnet werden.

Von großem Interesse ist die auf chemischer Grundlage fußende *Theorie der Gerinnung von Klinger und Herzfeld*:

„Das ‚Fibrinogen‘ sind die relativ gröbsten Eiweißteilchen des Blutplasmas, welche durch Zerfall von Zellprotoplasma (in erster Linie der weißen Blutzellen) entstehen und allmählich durch Abbauvorgänge in die höher dispersen Eiweißfraktionen (Globuline, dann Albumine, schließlich nicht mehr koagulables Eiweiß) übergehen. Wie alle Eiweißteilchen benötigen sie für die kolloide Verteilung, in welcher sie im Blut vorkommen, gewisser Lösungsvermittler ihrer Oberflächen. Als solche dienen hauptsächlich Globulinteilchen; doch wird eine Stabilität der Fibrinogenpartikelchen dadurch nur bis zu einem gewissen Grade erreicht. Sie sind daher dauernd fällenden Agenzien gegenüber relativ empfindlich (Hitze, Salzlösungen usw.) und verkleben auch leicht untereinander, wenn sich ein geeignetes Bindemittel findet. Als solches spielt das ‚*Thrombin*‘ eine wichtige Rolle; dies sind Kalksalzverbindungen von Polypeptiden, welche nach der Entnahme des Blutes in größerer Menge auftreten. Dank seinem Ca-Salzgehalt vereinigt jedes Thrombinmolekül einige Fibrinogenteilchen zu Komplexen = Fibrin. Da an den Fibrinoberflächen noch die früheren Lösungsvermittler haften, tritt zunächst keine Trennung von Fibrin und Flüssigkeit ein; die ganze Masse erstarrt zu einer ‚unechten‘ Gallerte. Durch mechanische Einwirkung kann diese Trennung schnell (‚Defibrinieren‘), durch autolytische Vorgänge langsam eintreten (‚Retraktion‘ des Koagulums [Anwesenheit von Plättchen und mittlere Temperatur 15—40° erforderlich] im weiteren Fortgang ‚Fibrinolyse‘). Die Thrombinbildung unterliegt den allgemeinen Gesetzen proteolytischer Vorgänge und wird durch viele Stoffe wesentlich beschleunigt (‚Aktivatoren‘, früher ‚Zytozyme‘); das sind teils lipoide, teils auch sicher nichtlipoide Körper (Eiweißspaltstücke usw.), an welchen alle Gewebs- und Organsäfte, ferner die Blutplättchen sehr reich sind. Die Vorstufen (höhere Peptide), aus welchen das Thrombin durch Proteolyse hervorgeht, werden als ‚Prothrombin‘ bezeichnet; auf ihrer Verminderung kann eine pathologische Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit beruhen (z. B. bei Hämophilie). Ihre Verbindung mit Kalk wird nach Art der Pfeifferschen Neutralsalzverbindungen angenommen. Reine Fibrinogenlösungen sind stets noch globulinhaltig und verdanken diesem Umstande ihre kolloide Beschaffenheit.“

Alle hier erörterten Probleme leiden meines Erachtens stark an der Vermengung der Begriffe *Thrombose* (vital, endovasal), *Gerinnung* (extravasal), *Blutungszeit eines Gefäßes* (stark aber nicht ausschließlich vital bedingt) und *hämorrhagischer Diathese* (vital) und der zu engen Parallelisierung der Gerinnung mit vitalen eben doch andersartigen Vorgängen, besonders sind Gefäßveränderungen zu wenig berücksichtigt.

Die *Bestimmung der Gerinnungszeit* hat entschiedenen Wert für die Klinik, zur Beurteilung des therapeutischen Effektes unserer Hämostyptika, wie Gelatine usw. Leider fehlen zuverlässige Methoden so gut wie vollständig, und Sahli hebt hervor, daß eine Reihe von äußeren Umständen, wie die Temperatur, die Form und Weite des Gefäßes, die Menge des verwendeten Blutes, die Beschaffenheit der blutenden Wunde von erheblichem Einfluß sind.

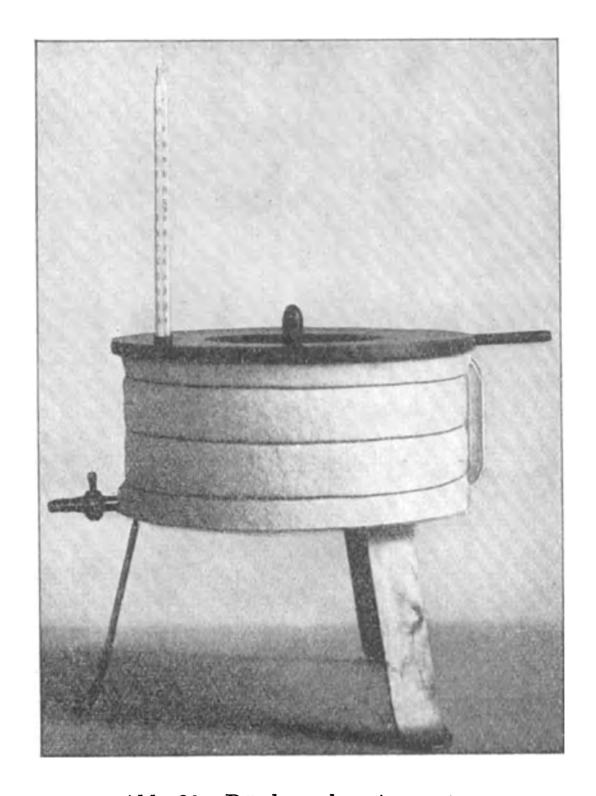


Abb. 20. Bürkerscher Apparat zur Bestimmung der Blutgerinnung.

Früher am meisten gebraucht war wohl die Methode von Vierordt.

Man saugt das Blut der Stichwunde in eine 5 cm lange Glaskapillare (Impfkapillare) von 1 mm innerem Durchmesser und führt von der anderen Seite her ein sorgfältig gereinigtes weißes Pferdehaar hinein, das zum Zwecke der Entfettung in Alkohol und Äther ausgekocht ist. Jede Minute wird das Pferdehaar um $^1/_2$ cm vorgeschoben. Zunächst bleibt nichts haften; im Moment der Gerinnung aber zeigt sich eine rötliche Verfärbung des Pferdehaares, und bei vollständiger Gerinnung haftet ein festes Gerinnsel an.

Besonders abhängig ist diese Probe von der Temperatur und der Weite der Kapillare. Daher kommt man stets nur zu Vergleichswerten bei gleicher Technik, und es ist nötig, in jedem Falle die Zeit der Gerinnung auch noch bei einer gesunden Vergleichsperson zu bestimmen, und kann nicht einfach den von Vierordt ermittelten Durchschnittswert von 9 Min. zum Vergleich heranziehen, da diese Zeit zu sehr von äußeren Momenten abhängig ist.

Die Methode von Wright.

Es werden mehrere solcher Kapillarröhrchen mit Blut gefüllt, bei konstanter Temperatur 37° C und 18,5° C gehalten und von Zeit zu Zeit ein Röhrchen durchgeblasen. Mit dem Eintritt der Gerinnung kann das Blut nicht mehr ausgeblasen werden. Wright empfiehlt jetzt, das erste Gerinnsel auf Fließpapier nachzuweisen.

Die Methode von Brodie und Russel.

In flüssigem Blute verschieben sich die roten Blutkörperchen, in geronnenem nicht mehr. Daher prüfen Brodie und Russel, indem sie einen hängenden Tropfen Blut unter dem Mikroskop beobachten und von Zeit zu Zeit einen leichten Luftstrom gegen den Rand des Tropfens richten.

Normal dauert die Verschieblichkeit 2—$9^1/_2$ Min. Die Grenzbestimmung ist unsicher.

Schwab sucht die Gerinnung nach dem Sichtbarwerden der Fibrinfäden im hängenden Tropfen zu bestimmen. Birnbaum fand diese Methode unzuverlässig.

Schulz hat eine Hohlperlenkapillarmethode in Anlehnung an die Vierordtsche Technik empfohlen und in vielen Studien durchgeführt. Ohne Berücksichtigung der Temperaturen darf aber die Untersuchung nicht erfolgen.

Am meisten steht wohl heute die *Methode von Bürker* in Gebrauch, bei der auf genaue Innehaltung der Temperatur von 25° C geachtet wird. Bürker hat einen besonderen Apparat[1]) konstruiert, bringt in diesen Apparat auf einen hohlgeschliffenen Objektträger zuerst einen Tropfen ausgekochtes und wieder abgekühltes destilliertes Wasser, dann läßt er einen Tropfen Blut aus dem Stich der Fingerbeere ins Wasser fallen, mischt mit dem Knopf eines in Wasser, dann in Alkohol-Äther $\overline{aa}$ gereinigten Glasstabes und fährt nachher unter Verschiebung der Richtung alle $^1/_2$ Minuten durch die Mischung durch bis zur Bildung des ersten Fadens.

Der Wasserzusatz ändert das Resultat nach Bürkers vergleichenden Prüfungen nicht, verhütet aber das rasche Antrocknen der Ränder des Bluttropfens. Tausende von Untersuchungen an Gesunden ergaben außerordentlich übereinstimmende Werte bei gleicher Temperatur, nämlich 5—5$^1/_2$ Min. Die Grenzbestimmung ist scharf.

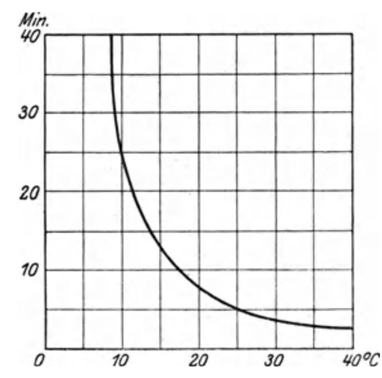


Abb. 21. Kurve, welche die Abhängigkeit der Blutgerinnungszeit von der Temperatur zeigt.

Gerinnungsbestimmung nach Klinger und Hirschfeld. „Wesentlich ist, die Blutprobe ohne Beimengung von Gewebssaft zu erhalten, da dieser eine nach seiner Menge und Beschaffenheit wechselnde und daher ganz unberechenbare, zugleich aber für den Ablauf der Gerinnung sehr bedeutungsvolle Komponente ins Blut bringt. Die Nichtbeobachtung dieses Umstandes ist in erster Linie schuld, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete noch so unsichere sind.

Man entnehme daher Blut aus der leicht gestauten Armvene mit nicht zu enger Flügelkanüle. Blut muß im Strahl fließen. Erste Tropfen verwerfen. Auffangen einiger Kubikzentimeter in paraffiniertem Gläschen. Die Blutung steht durch mechanischen Verschluß der punktierten Vene sofort; die Entnahme kann daher auch bei Hämophilie gemacht werden, gestattet aber die Bestimmung der ‚Blutungszeit' nicht.

Das erhaltene Blut wird hierauf mit einer Glaspipette (die am besten auch paraffiniert ist) in paraffinierte Glasschälchen verteilt in Proben zu 1—2 ccm (Uhrschälchen werden mit einem Gemisch von Paraffinum liquidum und Paraffinum solidum 2 : 1 überzogen). Die Schälchen kommen in eine Doppelschale, welche durch benäßtes Fließpapier in eine feuchte Kammer verwandelt ist. In jeder Blutprobe liegt ein ebenfalls paraffiniertes Glasstäbchen. Man öffnet die Kammer etwa alle 3—5 Min., später alle 10—15 Min. und fährt mit dem Stäbchen 1—2mal durch die Probe (langsam, nicht defibrinieren!). Es werden notiert: erste Fibrinfäden, stärkere Ausdehnung und Vollendung der Gerinnung (Schälchen vertikal stellbar).

Es empfiehlt sich, stets 2 Proben in Paraffinschälchen und eine dritte auf fettfreiem (mit Benzin gereinigtem) Glasschälchen anzusetzen; in weiteren Paraffinschälchen kann die Wirkung von Zusätzen (Serum, Lipoide usw.) untersucht werden. Normaler Beginn der Gerinnung (bei guter Entnahmetechnik) ca. 30—40 Min., Vollendung 1—3 Stunden. Im Glasschälchen wesentlich kürzer (10—60 Min.)."

Das Koaguloviskosimeter von Kottmann kann ich nicht als ein zweckmäßiges Instrument ansehen. Mit dem Schäufelchen, das die Fibrinflocken zertrümmert, solange es möglich ist, wird ein neuer exogener Faktor eingeführt, der ganz unnatürliche Verhältnisse schafft. Vgl. übrigens die Kritik von Sahli, 6. Aufl., II. Bd., S. 283.

Sahli empfiehlt, in einen Schröpfkopf von höchstens 13 mm Durchmesser $^1/_2$—1 ccm Blut hineinzubringen, mit feiner Pipette mit Olivenöl oder Paraffinum liquid. zu bedecken und dann zu beobachten. Bei leichtem Neigen alle

---

[1]) Erhältlich bei Universitätsmechaniker Albrecht in Tübingen.

Minuten bemerkt man die zunehmende Zähflüssigkeit. Sobald der Tropfen sich gar nicht mehr verschiebt, ist die Gerinnung beendigt.

In neuerer Zeit werden auch andere Methoden als die Gerinnungsbestimmung für die Beurteilung der hier in Frage stehenden Probleme herangezogen, so

1. Die *Bestimmung der Blutungszeit* eines Gefäßes nach Duke. Man sticht wie gewohnt in die Fingerbeere, besser ins Ohrläppchen, wischt aber alle $^1/_2$ Min. mit Filtrierpapier ab und sieht nach, wenn das Gefäß kein Blut mehr abgibt. Stets muß sofort der Vergleich mit Gesunden vorgenommen werden. Die Blutungszeit ist verlängert bei Plättchen- und Fibrinogenmangel, ganz besonders aber wohl bei bestimmten Gefäßveränderungen.

Diese Methode ist natürlich sehr roh und die Tiefe des Stiches nie genau zu bemessen. Die Resultate sind selbstverständlich auch sehr abhängig von der Verletzung kleiner Gefäße. Trotzdem gibt die Methode gewisse Einblicke.

2. Die *Stichprobe von Hoch-Hess*. Mit einer feinen Nadel sticht man in die Haut ein Viereck. Dieses sollte am folgenden Tag nicht mehr sichtbar sein; bei hämorrhagischer Diathese haben sich kleine Petechien entwickelt.

Auch hier gilt für die Kritik das unter 1 Gesagte.

3. Zur Beurteilung wird auch die *Stauungsbinde* nach Rumpel-Leede verwendet. Bei hämorrhagischer Diathese, besonders bei Plättchenarmut, ist der Versuch oft positiv. Es müssen also Gefäßveränderungen mitbeteiligt sein.

4. Prüfung auf Empfindlichkeit gegen Stoß und Schlag mit Perkussionshammer am besten auf der Haut, die direkt einem Knochen aufliegt.

5. Die *Punktionsprobe*. Subkutane Injektionen können große Blutungen entstehen lassen, besonders beim Bilde der Werlhofschen Krankheit.

6. Die *Gerinnungsvalenzprobe nach Fonio* (Grenzgebiete Bd. 27). Es wird die $MgSO_4$-Konzentration bestimmt, bei der das Blut noch eben zu gerinnen vermag. $MgSO_4$ „lähmt das Fibrinferment" und hemmt die Gerinnung. Man stellt sich mit einer 14 proz. $MgSO_4$-Lösung eine Verdünnung von 1 : 3 bis 1 : 9 her und setzt einem Uhrschälchen in feuchter Kammer mit je 2 Tropfen $MgSO_4$-Lösung 6, 8, 10—18 Tropfen Blut zu. Fonio hat ein Koagulovimeter zur Probe in den Handel gebracht.

7. Die *Methode Wohlgemuth* (Biochem. Zeitschr. *28*) ermittelt die Serummenge, die eben noch eine bestimmte Fibrinogenlösung gerinnen macht.

8. Der *Gerinnungsbeschleunigungsfaktor von Stephan* zeigt die Menge Serum an, die in bestimmter Menge zu Normalblut zugesetzt wird und die Gerinnung beschleunigt. Der Beschleunigungsfaktor stellt das Verhältnis der Gerinnungszeit ohne und mit Serumzusatz dar.

9. *Untersuchung des Salzplasmas nach Wooldridge-Nolf*. 5 ccm Blut + 5 ccm 10 proz. NaCl-Lösung. Zentrifugieren. Jetzt kommt auf 1 ccm Plasma 4 ccm Aq. dest. Zusatz von 1 Tropfen Eigelb. Dieser wirkt thromboplastisch. Bei Hämophilie ist die Gerinnung außerordentlich, statt in 2 Stunden bis zu einem Tag, verlängert, weil das Thrombozym Nolf nicht genügend vollwertig ist.

10. Bestimmungsmethoden für Thrombogen, Thrombokinese und Antithrombin sind in den Arbeiten von Morawitz und seinen Schülern angegeben.

11. Sehr beachtenswert ist bei hämorrhagischen Diathesen die *Prüfung auf Endothelien* (s. diese), die durch Druck auf das Ohrläppchen im austretenden Bluttropfen erhalten und beurteilt werden können und wertvolle Aufschlüsse über die peripheren Kapillarendothelien und damit über die Beschaffenheit der Gefäße geben.

12. Die *Retraktilität des Blutkoagulums* ist von französischen Autoren viel studiert und wird mit Plättchenmangel in Beziehung gebracht. Bei außerordentlich zahlreichen Untersuchungen habe ich aber ein Fehlen der Serumausscheidung fast nie gesehen. Es ist aber möglich, daß die Berücksichtigung der zeitlichen und quantitativen Verhältnisse doch wertvolle Einblicke gestattet.

Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchung.

Eine recht zuverlässige Beurteilung des Fibringehaltes ist aus dem Nativpräparate möglich. Hier scheiden sich nach 10—15 Min. in den Plasmaräumen zwischen den Blutzellen die Fibrinnetze (s. Taf. 6) aus und nehmen von Blutplättchen ihren Ausgang.

Man sollte mehrere Präparate von verschieden dicker Blutschicht (nie zu dünn) herstellen und mit in gleicherweise hergestellten Präparaten Gesunder vergleichen. Man bekommt sehr bald einen richtigen Einblick, ob Verminderung oder Vermehrung besteht. Verminderung findet sich meist (nicht immer!) bei Typhus, Vermehrung bei Infektionskrankheiten mit Leukozytose, ganz besonders bei Pneumonie.

Die *Gerinnung* ist *verzögert* beim anaphylaktischen Schock (Verminderung von Fibrinferment und Fibrinogen), bei vielen Funktionsschädigungen der Leber (dann Fibrinogen vermindert und Antithrombin vermehrt), bei einzelnen hämorrhagischen Diathesen (Plättchenmangel, Kapillarschädigungen), bei *Hämophilie* (ungenügende Funktion der Gefäßwandzellen), bei Hyperthyreosen (Kottmann, bestritten von Bauer und Schlössmann), bei Thorium-X-Wirkung (Domarus).

Beschleunigt ist die Gerinnung bei Myxödem und Hypothyreosen (Kocher, ebenso mein Schüler Wälchli in allen Beobachtungen), öfters auch bei Myelosen.

Die fast zahllosen Prüfungen bei Erkrankungen der weiblichen Sexualorgane haben bisher kein unzweifelhaftes Ergebnis gezeitigt. Die Schwankungen bei Menstruation und Gravidität sind unbedeutend und gehen nach beiden Richtungen.

Die Kochersche Schule sucht aus der Gerinnungszeit die Differentialdiagnose zwischen Hyper- und Hypothyreosen durchzuführen; Bauer traf aber die Gerinnung bei Kretinismus noch stärker verzögert und bei allen Strumen ohne Beziehung zum Funktionszustand der Thyreoidea. Schlössmann gibt für die ausgesprochenen schweren Basedowfälle eine meist unverkennbare Verlangsamung der Koagulation an, die aber vielfach auch jetzt (bei dieser Einschränkung auf die schwersten Fälle) eng an der oberen Grenze der Norm liege. Für alle klinisch unklaren Thyreotoxikosen versage die Methode und lägen die Werte ausnahmslos in den Grenzen der Norm. Auch Nel kommt zu ablehnendem Ergebnis.

Literatur.

Angian u. van den Velden, Biochem. Zeitschr. **43**, 207. 1912. — Atzler, Biochem. Zeitschr. **110**, 245. 1920. — Aynaud, Le globulin. Paris 1909. — Barratt, Biochem. journ. **14**, 189. 1920. — Bauer, Kongr. f. inn. Med. 1913, Disk.; Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 13. 1913. — Bayne-Jones, Amer. journ. of physiol. **30**, 74. — Birnbaum, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 13. — Birnbaum u. Osten, Arch. f. Gynäkol. **80**. — Bleibtreu, Thrombin. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 130. 1920. — Blum, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1904. Zusammenf. Ref. Lit.! — Bordet, Johns Hopk. H. B. **32**, 213. 1921. Überblick in Gerinnungsfragen. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 576. 1920; Ann. de l'inst. Pasteur **34**, 561. 1921. — Bordet et Delange, Arch. f. exp. Pathol. u. Phamakol. **71**; Ann. de l'inst. Pasteur **26**, 657. 1912; Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 497. — Bordet et Gengou, Ann. de l'inst. Pasteur 1901—1904. — Brodie u. Russel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**. 1903. — Buckmaster, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2202, Ref. — Bürker, Arch. f. Physiol. **102**. 1904; **118**. 1907; **149**. 1912; Zentralbl. f. Physiol. **21**; Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27. —

Chio, Kongr.-Zentralbl. **16**, 352. — Collingwood, Journ. of physiol. **45**. 1912. — Dale, Koagulometer. Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **1**, 267. Ref. — Denecke, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1920. — Deutsch, Pleurablut. Zeitschr. f. klin. Med. **84**. 1917. — Domarus u. Salle, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2035. — Doyon, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **14**, 229. 1912. — Doyon, Kongr.-Zentralbl. **16**, 353. — Feißly, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1418; Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 300. — Fonio, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27** u. **28**; Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1918, Nr. 18; Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 146. Thrombometrie. — Fonio u. Schulsinger, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 20. — Fuld, Zentralbl. f. Physiol. 1903; Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**. — Fuld u. Schlesinger, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 228, 1323. — Fuld u. Spiro, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**. — Funk, Biochem. Zeitschr. **124**, 148. 1921. — Geers, Kongr.-Zentralbl. **19**, S. 43. — Gelera, Neue Methode. Rif. med. 1921, S. 149. — Gram, Gerinnungsbestimmung im Zitratplasma mit Kalziumchloridzusatz. Johns Hopk. H. B. **31**. 1920; Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. **83**, 1163. 1920; Kongr.-Zentralbl. **15**, 368; **16**, 165; (Fibrinbestimmung) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, S. 637. — Gratia, Cpt. rend. des séance de la soc. de biol. **83**, 649, 1007, 1010. 1920. — Guiart et Grimbert, Précis de diagnostic chimique. Rudeval. Paris 1906. — Heller, Biochem. Zeitschr. **123**, 40. 1921. — Henschen usw., Beitr. z. klin. Chir. **104**, 196. 1917. — Hirschfeld u. Klinger, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **20**, 51. 1914; Biochem. Zeitschr. **68**, **71**, **75**, **82**, **83**, **88**. — Hofmann, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **75**, 246. 1913. — Houssay, Kongr.-Zentralbl. **14**, 60. **16**, 35. — Howell, Arch. of internal med. **5**, 13. 1914. New York med. journ. 1917, S. 841. — Hütten, Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 846. — Israel u. Hertzberg, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33**. — Kausch, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 754. — Keller, Arch. f. Gynäkol. **97**, 540. 1912. — King, Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, 1452. 1920. — Klinger, Zeitschr. f. klin. Med. **85**. — Kottmann, Koaguloviskosimeter. Zeitschr. f. klin. Med. **69** u. **71**. — Kurcika, Ikterus. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **118**, 574. 1912. — Küster, Ergebn. d. inn. Med. **12**, 666. 1913. Lit.! — Landsberg, Biochem. Zeitschr. **50**, 245. 1913. — Lee u. Vincent, Arch of internal med. **13**. 1914. — Liebreich, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 275. — Loewegren, Jahrb. f. Kinderheilk. **78**. 1913; **79**. 1914. — Loewenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 760. — Love, Methodik. Med. rec. **98**, 436. 1920. — Löwy, Fibrinogen. Zentralbl. f. inn. Med. 1916, Nr. 48. — Mason, Kongr.-Zentralbl. **17**, 160. — Mc Ghowan, Brit. med. journ. 1907, S. 1580. — Mac Lean, Fibrinogenherstellung. Kongr.-Zentralbl. **16**, 569. — Matthes, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1003. — Menten, Journ. of biol. chem. **43**, 383. 1920. — *Morawitz, Handb. d. Biochemie von Oppenheimer. 1908. Lit.! Ergebn. d. Physiol. 4. 1905. Lit.!* Münch. med. Wochenschr. 1904; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1903; Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. 1903; Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1907, S. 804. Blutungs- u. Gerinnungszeit. Med. Klin. 1920, S. 1285. — Morawitz u. Rehn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. 1907. — Nageotte, Kongr.-Zentralbl. **14**, 573. **17**, 160. — Nel, Hohlperlenmethode. Klin. Resultate. Inaug.-Diss., Berlin 1912. — *Nolf*, Arch. internat. de physiol. **3**. 1905; **4**. 1906; *Ergebn. d. inn. Med.* **10**, 275. 1913. — Nonnenbruch, Euphyllineinfluß. Kongr. f. inn. Med. 1920. — Nonnenbruch, Milzdiathermie. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1064. — Nonnenbruch u. Szyszka, Milzdiathermie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 174. 1920; Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 1064. — Opitz, Retraktibilität d. Blutkuchens nur in Uhrschale zu prüfen! Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 504. — Partsch, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1613 (Milzbestrahlung wenig Wert). — Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chemie **89**, 22. 1914. — Mac Rac u. Schnack, Amer. Journ. of physiol. **32**, 211. 1913. — Petren, Bei Ikterus Gallensäureeinfluß. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **120**, 501. 1920. — Riebes, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1958. — Rodda, Amer. Journ. of obstetr. a. dis. wom. a. childr. **19**, 269. 1920. — Rodella, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 36. — *Rosin, Blutgerinnung in Kraus u. Brugsch* 1920, S. 871. — Rumpf, Biochem. Zeitschr. **55**, 101. 1913. — Saelhof, Kongr.-Zentralbl. **19**, 69. — Sahli, Untersuchungsmethoden. 6. Aufl. — Schlesinger, Fol. haematol. **14**, 117. — Schenk, Zeitschr. f. exp. Med. **11**, 166. 1920. — Schlössmann, Beitr. z. klin. Chirurg. **79**. 480. 1912; Arch. f. klin. Chirurg. **102**, 212. 1913. — Schulz, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12; Münch. med. Wochensch. 1912, Nr. 19; 1913, S. 4. — Schulz, W., Fol. haematol. **9**, 273; **10**, 381. — Schulz u. Scheffer, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 789. — Schwab, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 51; 1907, Nr. 4. — Sirenskij, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **12**, 328. 1912. — Stephan, *Milzbestrahlung*. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 309, 992. Neue Gerinnungsproben. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 684. — Stähelin, Valenzprobe. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **43**. 1919. — Stübel, Theorie d. Gerinnung. Pflügers Arch. d. s. Physiol. **181**, 285. 1920. — Stromberg, Biochem. Zeitschr. **37**. 1911. — Stuber u. Heim, Biochem. Zeitschr. **77**,

333. 1916; Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1661. — Stuber u. Partsch, Biochem. Zeitschr. **77**, 375. 1916. — Szenes, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 786. — Szenes, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32**, 627. 1920. — Tichy, Reizbestrahlung d. Leber. Zentralbl. f. Chirurg. 1920, S. 1389. — Togawa, Biochem. Zeitschr. **109**, 25. 1920. — Vierordt, Arch. f. Heilk. **19**. 1878. — Wälchli, Fol. haematol. **27**, 135, 1922, u. Inaug.-Diss., Zürich 1922. — Weiss, Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 992. — Weil, C. R. des séances des la soc. de biol. **84**, 1921. 619 (Blutungszeit). — Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **25**, 79. 1910. — Wöhlisch, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 941 u. 1382. — Wöhlisch, Bei Splenektomie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 228. — Wright, Brit. med. journ. 1893, S. 223. — Zak, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 27. 1912; **74**, 1. 1913.

Alkaleszenzbestimmungen des Blutes.

Die saure oder alkalische Reaktion einer Lösung wird definiert durch die Konzentration der aktuellen H- oder OH-Ionen, und nicht wie bei den titrimetrischen Verfahren durch die „potentiellen" H- oder OH-Ionen.

Die aktuelle Reaktion des Blutes ist neutral. Unter gewissen Umständen können doch einige Schwankungen eintreten. Diese werden bestimmt durch die Messung des Potentials einer Wasserstoffelektrode gegen Blut (Methode von Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **81**. 1900 u. **99**. 1903, oder deren Modifikationen von Fränckel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **96**. 1903; Farkas, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **98**, 1903, oder Pfaundler, Arch. f. Kinderheilk. **41**. 1905) oder durch das Verfahren von Friedenthal (Zeitschr. f. allg. Physiol. **4**. 1904 u. Zeitschr. f. Elektrochem. 1904), indem ein Satz von Indikatoren verwendet wird, deren bei verschiedenen aktuellen Reaktionen eintretende Farbumschläge auf H^+-Konzentrationen geeicht sind.

Von Einfluß auf die aktuelle Reaktion ist die Kohlensäure. Venöses Blut kann mehr H^+-Ionen enthalten als arterielles; geringer ist nach Pfaundler der H^+-Gehalt bei Kindern.

Schultz (Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **22**) fand bei Nervösen und Geisteskranken keine Abweichung vom Normalen.

Ob die Bestimmung der potentiellen Reaktion irgendeinen Wert für Blutuntersuchungen hat, erscheint fraglich. Die dafür bisher gebräuchlichen Methoden (s. deren Anwendung und Kritik in der 1. Aufl.) sind ganz ungenau und unzuverlässig. Ich verweise im übrigen auf die Darstellung dieses Kapitels im Lehrbuch von Sahli, 6. Aufl.

Literatur.

Höber, Phys. Chemie. Lehrbuch. 3. Aufl. u. Handbuch d. Biochemie von Oppenheimer. 1908. — Lundgard, Biochem. Zeitschr. **41**, 247. 1912. — Michaelis u. Davidoff, Biochem. Zeitschr. **46**, 131. 1912. — Rolly, Koma diab. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1201; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **47**, 617. 1912.

Die Bestimmung der Gesamtblutmenge.

Eine Bestimmung der Gesamtblutmenge ist für die wissenschaftliche Erforschung der verschiedensten Probleme von der fundamentalsten Bedeutung. Nur durch die Kenntnis dieses Faktors können zum Beispiel gewisse Pseudoanämien mit normalen Werten der Zellen und des Hämoglobins in der Raumeinheit richtig beurteilt werden. Von größtem Interesse ist auch die Kenntnis der Gesamtblutmenge für die Krankheit Polyzythämie und die verschiedenen Polyglobulien, bei denen nur auf indirektem Wege angenommen werden konnte, daß die Vermehrung der Zellelemente im Kubikmillimeter dazu noch von einer Zunahme der Gesamtblutmenge begleitet sein müsse. Endlich würde uns auch in morphologisch-biologischen Fragen erst die Kenntnis der Blutmenge mit Sicherheit und Genauigkeit darüber orientieren, ob z. B. eine Lymphozytenverminderung von 20 auf 10 und 5% tatsächlich eine Minderproduktion des lymphatischen Systems darstellt, wie das freilich als höchstwahrscheinlich angenommen werden darf.

Die zuerst von Welker eingeführte und von Jaquet verbesserte Durchspülungsmethode ist nur am Tiere anwendbar.

Für den Menschen ist in vielen Modifikationen die zuerst von Valentin vorgeschlagene Verdünnungsmethode durch intravenöse Infusion einer bestimmten Menge (meist 300 ccm) physiol. Kochsalzlösung benutzt worden.

Dabei ist der Grad der Verwässerung des Blutes entweder nach Valentin aus dem Trockenrückstand, oder nach Plesch kolorimetrisch aus dem Hb mittels eines überaus empfindlichen Chromophotometers, oder nach Kottmann aus dem Erythrozytenvolumen durch einen Präzisionshämatokriten festgestellt worden.

Dieser Verdünnungsmethode stehen aber sehr schwerwiegende Bedenken gegenüber; denn man weiß durch die Untersuchungen der Ludwigschen Schule, daß der Organismus außerordentlich rasch sich einer künstlichen Plethora erledigt und auch physiol. Kochsalzlösung sehr schnell ausscheidet. Um dieser großen Gefahr bei der Ermittlung der Werte zu umgehen, hat man kurze Zeit (5 Min.) nach der Injektion schon das verdünnte Blut untersucht. Ich fürchte aber, daß dann die Mischung noch eine ungenügende gewesen sein könnte, und daß durch eine rasch erfolgende Infusion starke vasomotorische Einflüsse und dadurch verschiedene Blutverteilung in den Gefäßgebieten und daher durch das Vasomotorenspiel verschiedene Werte der Blutzusammensetzung eintreten können.

Berücksichtigt man ferner, daß die folgende Venenpunktion meist nur an gestautem Blute vorgenommen werden kann und dabei wieder neue und unkontrollierbare Fehler sich einschleichen, so begreift man, daß das Zutrauen zu einer derart von Fehlern bedrohten Methodik nur ein geringes sein kann.

Für die Basis der Berechnung der Verdünnung dürfen nur Erythrozyten und Hb.-Werte in Betracht kommen, denn nur für die Erythrozyten ist der Austausch zwischen Blut und Gewebsplasma unmöglich.

Da aber bei der Bestimmung des Trockenrückstandes auch das Blutplasma eine Rolle spielt, so erscheint auch diese Ermittlung von vornherein wenig zuverlässig. Die Hämatokrittechnik muß auch als sehr bedenklich angesehen werden, wenn man sich der Hamburgerschen Worte erinnert, daß der Hämatokrit die Erythrozyten deformiert und chemisch verändert; s. übrigens die anderen Einwände, S. 65.

Es erscheint daher immer noch die Zählung der Erythrozyten nach aktiver Hyperämie der Hand ohne Venenpunktion einfach durch Einstich mit der Frankeschen Nadel als die richtigste Methodik, wobei man freilich eine Reihe von gleichzeitigen Kontrollzählungen an verschiedenen Fingern vornehmen sollte.

Quincke hat einst Transfusionen benutzt, um aus der Zunahme nach der berechneten eingeführten Erythrozytenzahl die Blutmenge festzustellen.

Bei einem derartigen Versuche an der Sahlischen Klinik erhielten wir aber nach der Transfusion sogar weniger Erythrozyten als vorher, ein Beweis, daß ein großer Teil roter Zellen in inneren Organen zurückgehalten war und der Zirkulation nicht zugute kam.

Auf einem ganz andern und theoretisch zuerst von Gréhaut und Quinquaud angegebenen Prinzip beruhen die Methoden, eine bestimmbare Menge CO einatmen zu lassen und nachher durch Gasanalysen des Blutes die Berechnung der Gesamtblutmenge vorzunehmen.

Diese Kohlenoxydmethode liegt den Untersuchungen von Haldane und Smith zugrunde und ist später von Zuntz, Plesch, Oerum angewandt und zum Teil modifiziert worden.

Der Einwand, daß CO in die Gewebe übergehe und damit verloren wäre, ist nach Plesch nicht zutreffend. Behring gibt an, CO werde auch vom Muskel-Hb gebunden, und daher sei die Methode unrichtig.

Ein weiteres Prinzip, wenigstens für Vergleichswerte, ist durch Morawitz mit der plethysmographischen Methode zur Anwendung gekommen, indem die im Arme zirkulierende Blutmenge, die ja wohl zur Gesamtblutmenge immer in einem ziemlich konstanten Verhältnis steht, zu ermitteln gesucht wird. Da aber starke vasomotorische Reize entstehen müssen, kann die Methode nicht als zuverlässig gelten (s. auch Kämmerer).

In neuester Zeit ist Behring auf einen schon 1898 von Ehrlich ausgesprochenen Gedanken zurückgekommen, indem er eine bestimmte Antitoxinmenge dem Blute beigibt und nachher biologisch durch Tierexperiment den Verdünnungsgrad bestimmt. Es beruht dieses Prinzip auf der Erfahrung, daß antitoxische Substanzen mit großer Hartnäckigkeit in der Blutbahn festgehalten werden. Freilich kann eine biologisch quantitative Methode kaum sehr genaue Werte zutage fördern.

Kämmerer und Waldmann haben die Behringsche Methodik an einer Reihe von Patienten geprüft und sich von deren Wert und Zuverlässigkeit

überzeugt. Für Normale erhielten sie in München 9,8% oder $^1/_{10,2}$, in Marburg aber 8,65% des Körpergewichtes als Anteil der Blutmenge.

Sie halten den Fehler für nicht größer als 5%. Bei Chlorose fanden sie im Gegensatz zu den Resultaten der andern Methoden keine Vermehrung der Blutmenge: 8,56% als Durchschnitt. Zwei Fälle boten, ähnlich wie ein Fall von Matthes, Verminderung der Gesamtblutmenge. Auch bei Anämien konnten Kämmerer und Waldmann im Durchschnitt keine Erhöhung der Blutmenge entdecken, ja, der durchschnittliche Wert ist sogar niedriger als der Norm entsprechend.

Nach Haldane beträgt (CO-Methode) die Gesamtblutmenge normal $^1/_{20}$, während man früher nach Infusionsmethoden $^1/_{13}$ des Körpergewichtes angenommen hatte.

Kottmann fand (Infusionsmethode) durchschnittlich $^1/_{11,5}$—$^1/_{12,5}$, Plesch $^1/_{17}$—$^1/_{20}$, Kämmerer und Waldmann 9,8% des Körpergewichtes. Oerum ermittelte schon für die Norm sehr verschiedene Werte, 12,5—8,7% des Körpergewichtes.

Bei der Bestimmung nach Löwy mit intravenöser isotonischer Traubenzuckerlösung (400 ccm in 10 Min. einfließen lassen) ermittelt man vor und nachher den Kochsalzgehalt und daraus die Blutmenge. Borcherheim und Fischer halten die Methode für nicht brauchbar.

Griesbach hat durch Infussion von 10 ccm 1 proz. wässeriger Kongovotlösung das Serum kolorimetrisch bestimmt und für die Norm 6,7°/₀ angegeben. Eine ähnliche Methode haben Franke, Lee und andere Amerikaner vorgenommen, indem sie Tieren Hämoglobininjektionen ins Plasma machten. Arnold erhält mit der Farbstoffmethodik 9°/₀ als den Wert der Norm,

Plesch (CO-Methode) gibt für Chlorosen	7,7—10,8% des KG. an
für posthäm. Anämien	4,6—6,6%
für Nephritis (ohne Ödeme)	8,09—9,91%
für die Norm	5,3°/₀
Oerum (CO-Methode) für perniziöse Anämie	5,1%
für Chlorose	7,7%
für posthäm. Anämien	5,35%

Smith (CO-Methode) für Chlorose ebenfalls beträchtliche Vermehrung, bis zum Dreifachen der Norm, insbesondere bei den schwereren Fällen.

In neuester Zeit berechnet Smith als Normalwert 9,3°/₀, und zwar 4,8°/₀ für Plasma, 4,2°/₀ für Erythrozyten und 0.2°/₀ für Leukozyten.

Parkes Weber für Polyglobulie das $2^1/_2$fache und mehr.

L. Smith erklärt, bei perniziöser Anämie könne die Blutmenge vermindert, normal oder hoch (!) sein, welch letztere Angabe Bedenken gegen die Zuverlässigkeit der Methodik kaum unterdrücken läßt.

Morawitz und Siebeck (plethysmographische Methode) fanden für 6 Anämien nur $^1/_2$—$^2/_3$ der normalen Blutmenge und geringe Verminderung bei zahlreichen Anämien, bei Karzinom und Tuberkulose, bei auffälliger Blässe aber normalem Befund in der Raumeinheit auch starke Verminderung der Blutmenge, bei Pseudoanämien normale Menge und nur bei 3 Fällen Verminderung, bei 2 Fällen von Polyzythämie große Zunahme.

Morawitz fand Verminderung bei perniziöser Anämie und Vermehrung bei Chlorose und Nephritis.

Erich Müller fand für Kinder von 6—12 Jahren mit der verbesserten CO-Methode von Zuntz und Plesch $^1/_{11,8}$, also eine größere Menge, so daß demnach der niedrige prozentige Hb-Wert (12,1 g pro 100 ccm Blut, Bestimmung nach Fleischl-Miescher und durchschnittlich 65 nach Sahli) kompensiert wurde.

Die Resultate der CO-Methode kann ich nicht anders als unbegreifbar und daher als sicherlich irrig ansehen. Daß bei Chlorose und Ankylostomumanämie

die dreifache Blutmenge vorliegen soll, ist ganz unverständlich. Die Hb.-Werte wären ja dann absolut sehr beträchtlich gesteigert. Der Ankylostomumkranke würde so unter Umständen an seiner „Anämie" sterben, hätte aber in seinem mit gesteigerter Geschwindigkeit (starke Viskositätsabnahme) zirkulierenden Blut mehr Hb. als ein Normaler!

Wozu sollte ferner bei Chlorose die Heilung mit so stürmischen Regenerationserscheinungen an den roten Blutzellen (massenhaft junge polychromatische: s. Chlorose) am 2. und 3. Tag der Einwirkung einsetzen, wenn im Blut mehr als normal Hb. kreist?

Auf der Stähelinschen Klinik hat Ratner die Bestimmung nach Behring und Welker miteinander verglichen, nachdem er in kritischen Ausführungen die Infusionsmethoden und die CO-Bindungsmethodik als unzuverlässig erklärt hat. Er konnte keine Übereinstimmung der Werte nach Behring und Welker feststellen. Wird die nach Welker ermittelte Menge gleich 100 gesetzt, so ergibt die Untersuchung nach Behring Zahlen von 78,27 bis 133,23. Meist liegen die Werte zu hoch. Die Mittelwerte freilich, aus allen Untersuchungen berechnet, fallen nahe zusammen.

Literatur Blutmenge.

Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 120. 1910. — Arnold, usw. Americ. Journ. of. physiol. **56**, 313, 1921 (Farbstoffmethoden). — Barcroft u. Haldane, Journ. of physiol. **28**, 232. 1902. — Barcroft u. Morawitz, Beschreibung der Ferrizyanidmethode zur Gasbestimmung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**, 223. 1908. — Behring, Münch. med. Wochenschr. 1911. Hirschwald. Berlin 1911. — Bönheim u. Fischer, Zentralbl. inn. Med. 1920, Nr. 32. — Boycott, Journ. of pathol. a. bacteriol. **16**, 485. 1912. — Boycott u. Douglas, Journ. of pathol. a. bacteriol. **13**, 117 u. 256. 1909 u. Guys Hosp. Reports **62**, 157. 1908. — Douglas, Journ. of physiol. **33**, 493. 1906. — Dreyer, Ray u. Walker, Skandinav. Arch. f. Physiol. **28**, 299. 1913. — Franke, Kongr. Zentralbl. **20**, 363. — Fries, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **69**, 340. 1911. — Griesbach, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1259. — Haldane u. Smith, Journ. of physiol. **25**, 330. 1900. — Kämmerer u. Waldmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 524. — Kottmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **54**, 356. 1906. — Lee, usw. Americ. Journ. of. physiol. **56**, 328, 1921. — Lindemann, Transfus.-Methode. Journ. of the Americ. med. assoc. 1918, S.1209. — Löwy, Zentralbl. inn. Med. 1920, Nr. 19. — Morawitz, Volkmanns klin. Vortr. Nr. 462. — Morawitz u. Siebeck, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**. — Müller, Erich, Jahrb. f. Kinderheilk. **72**. — Oerum, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**. 1908. — Plesch, Zeitschr. f. klin. Med. **63**. 1907, **93**, 1922; Kongr. f. inn. Med. 1907, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 1069. — Ratner, Monogr. Darstellung. Inaug.-Diss. Basel 1914. — Schürer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 171. — Smith, Transact. of the pathol. soc. of London **51**, 511. 1900; Brit. med. journ. 1907. 9. XI. Americ. Journ. of. physiol. **56**, 336, 1921. — Smith u. Mc Kisack, Ibid. **53**, 136. 1902. — Weber, P., Fol. haematol. **5**, 701. — Welker, Prag. Vierteljahrsschr. **4**, 145. 1854. — Zuntz u. Plesch, Biochem. Zeitschr. **11**, 47. 1908.

Sauerstoffzehrung des Blutes.

Morawitz hat gezeigt, daß normales Blut, steril entnommen und defibriniert, unter Luftabschluß in Gefäße gebracht, beim Aufbewahren Sauerstoff verbraucht und CO_2 bildet; aber normal ist diese Sauerstoffzehrung sehr gering, beträgt nur 4—5% und wird ganz auf die Lebensvorgänge der Leukozyten zurückgeführt, da nur Zellen mit Kernen eine Atmung aufweisen. So ist denn auch nach Warburg die O_2-Zehrung der Vogelerythrozyten sehr erheblich.

Im Gegensatz zu dem minimalen Werte der Sauerstoffzehrung in normalem Blute zeigt pathologisches Blut nach Morawitz und Itami eine starke Atmung, von 5—69%, so daß also junge Zellen, die in irgendeiner Form wohl noch Kernreste enthalten, sich durch starke O_2-Zehrung verraten. Damit ist ein biologischer Nachweis junger Erythrozyten und regenerativer Phänomene möglich, selbst wenn morphologische Methoden versagen.

Hämolytische und Blutgiftanämien zeigten besonders hohe Sauerstoffzehrung, ebenso das peripherische Blut bei Blutungen in den Darm (also starke Regeneration, nicht De-

generation!); nach Aderlaß nimmt die O_2-Zehrung rasch zu. Eine Biermersche Anämie zeigte kurz vor dem Tode geringe O_2-Zehrung, und die Sektion ergab dementsprechend nur geringe regenerative Prozesse. Dagegen gelang es mit dieser Methode nicht, im Hochgebirge eine Regeneration zu beweisen.

Literatur. Itami, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **62**. 1910. — Morawitz, Ibid. **60**. 1909; Kongr. f. inn. Med. 1910. — Morawitz u. Itami, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 1910. — Morawitz u. Pratt, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35. — Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **59**, 112. 1909.

Die Oxydasenreaktionen.

1. Die Guajakreaktion.

Die Blaufärbung mit Guajaktinktur gibt Blut gewöhnlich nur dann, wenn außerdem noch Sauerstoff als ozonisiertes altes Terpentilöl oder Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt wird. Enthält das Blut aber in größerer Zahl Leukozyten, die Oxydasen besitzen, so tritt die Oxydation schon von sich aus ohne Zusatz von Sauerstoff auf. Dies ist der Fall bei gewöhnlichem Eiter, bei starken Leukozytosen (über 20 000) und besonders bei myeloischer Leukämie und bei den Zellen des Knochenmarkes. Lymphatisches Gewebe, Lymphozyten der Exsudate und das Blut selbst der hochgradigsten lymphatischen Leukämie geben niemals Reaktion. Brandenburg, der zuerst diese Verhältnisse festgestellt hat, hielt zuerst eine chemische Differenz der Nukleinsubstanzen zwischen den Lymphozyten und neutrophil granulierten Leukozyten für die Ursache des verschiedenen Verhaltens. Erich Meyer aber bewies, daß es sich um oxydierende Fermente handelt, die nur in den Zellen des myeloiden Gewebes (Knochenmark, polynukleäre neutrophile Leukozyten), nicht aber im lymphatischen System vorhanden sind, und daß daher auch die allerhochgradigste lymphatische Leukämie so wenig wie die Lymphozytenexsudate Guajakreaktion geben können.

Diese Auffassung ist von Klein angegriffen worden, der auch an normalem Blute und bei Lymphozyten positiven Ausfall der Probe finden wollte. Erich Meyer hat aber nachgewiesen, daß die Kleinsche Technik zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen unrichtig ist. Es bleibt daher bei den von Brandenburg und Erich Meyer festgestellten Tatsachen, wie ich mich selbst durch viele Untersuchungen überzeugt habe. Prinzipiell ist die Guajakreaktion von der höchsten Bedeutung, praktisch gestattet sie rasch die Unterscheidung der Lymphozyten- und (neutrophilen) Leukozytenexsudate sowie eine Orientierung über den Grad der Leukozytose.

Die Probe wird in der Weise angestellt, daß man einige Tropfen Blut in 2—4 ccm Aq. dest. auflöst, so daß die Blutfarbe fast ganz verschwindet und durch die Zerstörung der Leukozyten ihre Oxydasen frei werden. Jetzt überschichtet man sorgfältig mit Guajaktinktur, und bald tritt ein tiefblauer Farbenring auf, der indessen nicht lange bestehen bleibt und nachher einer schmutziggrauen Färbung Platz macht.

Die verwendete Guajaktinktur muß eine frische 5 proz. alkoholische Lösung darstellen. Die Reagensgläser sollen peinlich sauber sein.

2. Die Indophenolblausynthese.

Wie die Guajakreaktion beruht auch die Indophenolblausynthese auf einer Oxydasenreaktion. Es ist hauptsächlich das Verdienst Winklers, diese Gewebsreaktion möglich gemacht zu haben. In der Folgezeit hat sich besonders W. H. Schultze um die Anwendung der Indophenolblausynthese bemüht und eine Reihe interessanter Befunde erhoben.

Die für Blutausstriche geeignetste Reaktion ist:

1. Fixation: 4 proz. Formol 20—30 Min. (auch alte Ausstriche so fixieren!) oder 40 proz. Formol + Alcohol. abs. āā 15—20 Min. Von der Fixation hängt der Erfolg der Reaktion weitgehend ab.

2. Färbung: Die Präparate kommen für ca. 3 Min. in etwas verdünnte, 1 proz. wässerige α-Naphthollösung, die mit 1 proz. Kalilauge versetzt ist (Lösung filtrieren!), dann sofort ohne Trocknen oder Abwaschen in gleichfalls etwas verdünnte, 1 proz. wässerige Dimethylparaphenylendiaminbase (Merck), wobei die Schnitte oder Ausstriche bald eine deutlich blaue Farbe annehmen. Auch eine Mischung von α-Naphthol und Diamin ist gut anwendbar.

Untersuchung nach Trocknung zwischen Fließpapier.

Die Präparate sind zumeist nicht lange haltbar.

Durch oxydierende Fermente ist aus der Vereinigung von α-Naphthol und Dimethylparaphenylendiamin Indophenolblau entstanden.

Die Reaktion fehlt allen lymphatischen Zellen vollständig.

Später empfahl W. H. Schultze folgende „Modifikation B", die besonders gute Resultate ergibt.

Man mischt gleiche Teile einer 2 proz. Lösung von β-Naphtholnatrium (Mikrozidin Merck) und einer 1 proz. Lösung von salzsaurem Dimethylparaphenylendiamin-Chlorhydrat. Bei der Mischung muß möglichst vollständige Neutralisation eintreten. Die Flüssigkeit ist erst trübe, daher Filtration nötig. Es färben sich alle Granula intensiv grün; im Leitungswasser geht die Farbe in Tiefviolett-Schwarz über.

Schultze hat noch eine dritte „Modifikation C", Mischung alkalischer α-Naphthollösung A mit Paranitrosodimethylanilin mit braunschwarzer Färbung der Granula in Formolschnitten empfohlen.

Schultze ist der Ansicht, daß die Granula selbst Substanzen, Fermente, enthalten, die eine katalytisch-beschleunigende Wirkung haben.

Loele hat gezeigt, daß die Granula der Neutrophilen und Eosinophilen mit alkalischen Phenollösungen gelblich-schwarze Färbungen geben, weil die Granula eine Aminobase und ein oxydierendes Ferment besitzen. Auch diese Reaktion versagt an Lymphozyten ausnahmslos.

An zerquetschten Leukozyten, besonders an Knochenmarkspräparaten, fällt die distinkte Granulafärbung der isolierten Körnchen auf.

Die Monozyten geben die Reaktion in gleicher Stärke wie Neutrophile. Dunn schreibt, sie färben sich, „als seien sie myeloische Zellen", und W. H. Schultze bemerkte (brieflich), er finde die großen Mono- und Übergangsformen nicht mehr, seit er die Reaktion vornehme, und bestätigt mir das auch heute. Kreibich fand ebenfalls die positive Reaktion aller Übergangsformen und der Myeloblasten, und das völlige Versagen der Lymphozyten.

In der Tat ergeben meine Prozentauszählungen an Vergleichspräparaten mit zahlreichen Monozyten, daß tatsächlich *sämtliche* Indophenolblausynthese aufweisen (vgl. aber andere Ansichten, S. 144).

Die Gewebsmastzellen als nicht myeloische Zellen reagieren nach Kreibich, Dunn nie. Die Myeloblasten vieler myeloischer Leukämien geben deutliche Reaktion, so daß, wie zuerst W. H. Schultze darauf hingewiesen hat, in schwierigen Fällen die Differentialdiagnose der Myeloblastenleukämie leicht fällt, da lymphatische Leukämien niemals positiv reagieren. Freilich zeigen manche Myeloblasten keine oder spärliche Färbung, so daß Jagic von Oxydasenschwund spricht. Auch Marchand ist für die Unterscheidung der Myeloblasten von lymphatischen Zellen mittels der Indophenolblaumethode eingetreten.

Kreibich hat die *Peroxydasenreaktion* eingeführt, die nach folgender Technik vorgenommen wird.

a) Man löst 0,1—0,2 benzidinmonosulfosaures Natrium in 10 ccm Aq. dest. und gleiche Menge Benzidin, schüttelt und gibt einen Tropfen sehr verdünnter Perhydrollösung zu (2—3 Tropfen 30 proz. Perhydrol auf 10 ccm Aq. dest.) und filtriert oder

b) zur gleichen Lösung von benzidinsaurem Na 1—2 Tropfen 1 proz. salzsauren Alkohol. Niederschlag abfiltriert und jetzt zur klaren Flüssigkeit wie oben verdünnte Perhydrollösung zugesetzt.

(Die Flüssigkeit darf nur schwach sauer sein.)

Bei der Peroxydasenreaktion bleiben die Kerne immer ungefärbt, die Granula werden dunkelblau.

Die Firma Adler in Karlsbad liefert jetzt benzidinmonosulfosaures Na, das die Reaktion ohne jeden Zusatz im Ausstrich und Schnitt gibt.

Man löst wie oben, aber ohne Zusatz von Benzidin oder Säure. Damit erhält man Dauerpräparate und die Möglichkeit der Nachfärbungen mit Methylenblau-Eosin.

Die Peroxydasenreaktion ist positiv an Neutrophilen, sehr stark an Blutmastzellen und Eosinophilen, positiv ferner an Monozyten und ungranulierten Markzellen (Myeloblasten). Stets negativ verhalten sich Lymphozyten, fixe Zellen und Gewebsmastzellen.

Gräff gelang es, die Blaufärbung der Oxydasereaktion durch Behandlung mit Lugolscher Lösung haltbar zu machen. Auch Gierke führte verschiedene Verbesserungen ein, so daß jetzt W. H. Schultze die Indophenolblausynthese in folgender Weise vorzunehmen empfiehlt:

1. Alkalische 1 proz. α-Naphthollösung (dunkle Flasche). 1 g α-Naphthol in 100 ccm Aq. dest. zum Kochen erhitzt, dann tropfweise konz. Kalilauge bis zur völligen Lösung des geschmolzenen α-Naphthols. Brauchbar ist die überstehende erkaltete Flüssigkeit.

2. 1 proz. Lösung von Dimethylparaphenylendiaminbase (Merck in Röhrchen von 0,5 g) in Aq. dest. kalt hergestellt und erst in einigen Tagen zu benutzen.

3. Gleiche Teile von 1. und 2. gemischt und filtriert.

4. Hineinbringen der Präparate (Blutausstriche vorher 2 Stunden in Formolalkohol [1 : 4] fixiert; Formolgefrierschnitte oder aufgeklebte Azetonparaffinschnitte) in die Lösung und unter Hin- und Herschwenken so lange im Gemisch belassen, bis die Leukozyten deutlich blau sind.

5. Abspülen in Aq. dest.

6. Einlegen in verdünnte Lugolsche Lösung (1 : 2 Aq. dest.) 2—3 Min.

7. Gründliches Wässern in Aq. dest., dem Lithium carb. zugesetzt ist, 24 Stunden.

8. Nachfärben in Alaunkarmin. Einbetten in Glyzeringelatine.

Winkler hatte auch in den Zellen des lymphatischen Apparates Reaktionen bekommen, desgleichen Sapegno und Jagic, der aber diese Ansicht zurückgezogen hat.

Indessen versichert W. H. Schultze, nach vieljährigen Färbungen niemals Reaktion an den Lymphozyten gefunden zu haben. Ähnlich sprechen sich Dunn und andere aus, und ich selbst kann das völlige Versagen an den Lymphozyten vollkommen bestätigen.

Dagegen färben sich nun die Granula der Neutrophilen, Eosinophilen und Blutmastzellen aufs intensivste. Daß es tatsächlich die Granula sind, und nicht etwa das zwischen den Granula gelegene Protoplasma, sehe ich daraus, daß an Speichelkörperchen mit tanzenden neutrophilen Granulis (ebenso bei Bronchialasthma an tanzenden eosinophilen Körnchen) aufs allerdeutlichste die blauen Granula ihre lebhaften Bewegungen ausführen. Oft geht ein einzelnes blaues tanzendes Korn in einen Protoplasmaläufer hinein und wieder zurück.

Mac Juncin vereinigt durch eine Benzidin-Polychrom-Blutfärbung die Oxydasenreaktion mit einer allgemeinen Färbung (Fixation der eine Stunde

oder mehr lufttrockenen Präparate in 80 proz. Methylalkohol); ähnlich van der Zande (Kongr. Zentralbl. **16**, 569) Benzidin-Giemsafärbung.

Sehr befriedigt hat mich die *Benzidinmethode nach Graham.*

Der frische Ausstrich wird einige Sekunden fixiert mit 1 Teil 40 proz. Formaldehyd + 9 Teilen 95 proz. Alkohol, mit Wasser leicht abgewaschen und mit Benzidinlösung gefärbt. Herstellung: einige Kristalle Benzidin zu 0,02 ccm H_2O_2 (Sahlipipette) und 10 ccm Alkohol 40 proz. 5 Min. Färben. Abspülen.

Kernfärbung mit Anilinwasserthioninlösung. 10 ccm gesättigte Lösung von Thionin in 75 proz. Alkohol zu 40 ccm Anilinwasser.

Kernfärbung $^1/_2$—1 Min.

Man kann nun bei den Neutrophilen vier Gruppen unterscheiden:

1. Gruppe: N ohne Granula.
2. Gruppe. N mit Gerippe, an 2—3 Stellen Granula.
3. Leichte Granulationsdefekte. 4. Viele Granula.

Normalerweise findet man 11% der Gruppe 3 und 89% der Gruppe 4.

Bei Infektionskrankheiten erscheinen die Gruppen 1 und 2, was prognostisch verwertet werden kann und nach eigener Erfahrung in Parallele steht zu den toxischen Granulaveränderungen an den Neutrophilen, siehe Taf. VI und VII.

Literatur über Oxydasenreaktionen.

Bingel u. Betke, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1910. — Brandenburg, Münch. med. Wochenschr. 1900. — Curtis, Fol. haematol. **17**, 1. — Dunn, Journ. of. pathol. and bacteriol. **15**. 1910. — Ewald, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **116**. 1907. — Fiessinger u. Randowska, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1912, S. 21. — Fischl, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1203; Arch. f. mikr. Anat. **83**, 130. 1913. — Fursenko, Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **22**. — Gierke, Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 44; Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **27**, Nr. 14, 1916. — Graeff, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **11**,358. 1912; Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **27**, Nr. 14. 1916. — Herz, Die akute Leukämie. Wien 1911. — Jagic, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 26. — Jagic u. Neukirch, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 19. — Klein, Fol. haematol. 1904, Nr. 2. — Kreibich, Adrenalindarstellung der L. granula. Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 1443; 1910, Nr. 19. — Lambright, Modifikation. Amer. journ. of physiol. **161**, 209. 1921. — Loele, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 26 u. 46; Fol. haematol. A. **13**, 331; **14**, 26. 1912; **14**, 308. 1913; **18**, 581; Ergebn. Lubarsch u. Ostertag **16**. 1913. Übersichtsref.; Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **9**, 436. 1912. Fol. haemat. **27**, 181, 1922. — Mac Juncin, Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, 17. 1920. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 924. — Meyer, Erich, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 35; 1904, Nr. 35. — Naegeli, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 18. — Nakano, Fol. haematol. **15**, 123. Lit.! — Pappenheim, Fol. haematol. **9**, 58. — Pappenheim u. Nakano, Fol. haematol. **14**, 260. 1913. — Peters, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1478. — Sapegno, Fol. haematol. **9**, 389 u. **11**, 51. — Schultze, W. H., Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 4; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **45**. 1909; Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 42; Ziegl. Zentralbl. **28**, Nr. 1. 1917. — Unna, Arch. f. mikr. Anat. **78**. 1911. — Winkler, Fol. haematol. **4**, 323 u. **5**, 17; **14**, 23. 1912. — v. Wyss, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1911.

Die Katalasenbestimmungen des Blutes

haben bisher noch keine größere Bedeutung erlangt. Wichtig ist allerdings, daß bei perniziöser Anämie oft stark erhöhte Werte festgestellt worden sind. Ich verweise auf Strauß, Biochem. Zeitschr. **122**, 1921, S. 137; Nissen, Zeitschr. f. klin. Medizin **92**, 1921; Neumann, Dtsch. Archiv **137**, 1921, S. 324; van Thienen S. 338.

Die Jodreaktion des Blutes und der Leukozyten.

Ehrlich hat zuerst die Beobachtung gemacht, daß in den Zellen des Blutes jodempfindliche Substanzen vorhanden sind, und bezog dieselben auf Glykogen, da dieser Körper bereits durch Salomon chemisch im Blute nachgewiesen war und die Reaktion bei Diabeteskranken entdeckt werden konnte. In der Folgezeit ist die Jodreaktion von vielen Seiten

aufs eingehendste studiert worden. Man suchte ein leitendes Prinzip in der Genese der pathologischen Jodreaktion und glaubte es entdeckt zu haben (Kaminer). Vor allem erweckte die chemische Deutung des reagierenden Körpers und die praktisch diagnostische Wertigkeit und Verwendung der Jodophilie die lebhaftesten Diskussionen.

Methode von Ehrlich. Die lufttrockenen Präparate werden in eine kleine Kammer gebracht, die auf ihrem Boden einige Jodkristalle enthält. Das Blut ist damit den Joddämpfen ausgesetzt, und die Reaktion vollzieht sich in wenigen Minuten. Einschließen und Betrachten in Lävulosesirup, der stark aufhellt. Die Konservierung der Präparate gelingt nicht. Die Jodfärbung äußert sich als extrazelluläre Reaktion an den Blutplättchen und an Trümmern von Leukozyten (?), als intrazelluläre Reaktion in einer diffusen Braunfärbung an den Erythrozyten, und in verschiedener Stärke an den Leukozyten. Hier unterscheidet Zollikofer eine diffuse wolkige Bräunung als schwache Reaktion, das Auftreten von distinkt gefärbten Teilen in Form von Körnchen, Netzen, Schollen, Balken usw. als starke Reaktion. Kaminer trennt 3 Stadien: diffuse Bräunung, feine Körnelung und schollige Färbung.

Im normalen Blute zeigen die Erythrozyten eine starke und gleichmäßige Braunfärbung; die Leukozyten aber geben bei dieser Technik folgende Befunde: Die polynukleären Neutrophilen besitzen eine ganz leichte Affinität zu Jod, die mononukleären Zellen entweder gar nicht oder nur in viel geringerem Grade. Nie ist normal bei der erwähnten Technik eine stärkere Reaktion vorhanden.

Im pathologischen Blute ändert sich die Färbung der Erythrozyten nicht, und ist selbst an hämoglobinarmen, ja sogar an ausgewaschenen Zellen in gleicher Stärke vorhanden.

Die Hauptträger der jodophilen Substanz sind aber die polynukleären neutrophilen Leukozyten, die jetzt in ihrem Protoplasma, nie im Kern, die verschiedenen Grade der Jodophilie aufweisen können. Über die Beteiligung der einzelnen Zellarten hat zuerst Zollikofer festgestellt, daß die Reaktion vorwiegend an den polymorphkernigen Neutrophilen, nicht selten an Lymphozyten und Mastzellen, sehr selten an eosinophilen und großen Mononukleären, nie an Myelozyten beobachtet wird. Wolff fand in den Myelozyten bei Leukämie auch nie positive Reaktion.

Anfänglich hielt man allgemein die Jodophilie der Leukozyten für eine degenerative Erscheinung, die bei Intoxikationen und Infektionen, ganz besonders aber bei Eiterungen auftreten sollte.

Gegen diese Deutung hätte eigentlich schon die physiologische Jodophilie der Erythrozyten stutzig machen können; doch pflegte man diese Reaktion, meines Erachtens ohne Recht, als etwas ganz Verschiedenes außer den Bereich der Analogie zu stellen. Als vollständig unhaltbar erwies sich aber die alte Auffassung reiner Degeneration, als Zollikofer durch die Vitalfärbung den Beweis erbrachte, daß alle polynukleären neutrophilen Leukozyten ohne Ausnahme jodophile Substanz in Körnchen enthalten. Später zeigte Best, daß Zellen mit Kernzerfall von Glykogen frei sind, und daß die Jodreaktion als solche sicher kein Degenerationszeichen, eher ein Ausdruck erhöhter Zellaktivität darstellt.

Diese Vitalfärbung wird vorgenommen, indem man die kleine Glaskammer mit Jodkristallen in die Nähe des Patienten bringt, die eben ausgestrichenen Blutpräparate noch feucht in die Kammer und damit unter den Einfluß der Joddämpfe setzt. Die Blutschicht färbt sich, wenn der Deckel der Kammer nur ganz rasch gelüftet worden ist, fast momentan. Man läßt die Präparate in der Kammer trocknen und untersucht sie dann in Lävulosesirup.

Jetzt sind folgende Reaktionen aufgetreten:

1. Die Erythrozyten nehmen mehr Jod auf und sind braunschwarz.
2. Die Blutplättchen färben sich wie im lufttrockenen Präparate.
3. In den polymorphkernigen neutrophilen Zellen ist das Protoplasma von einer großen Zahl intensiv brauner Körnchen durchsetzt, die in allen Zellen dieser Art schon normal auftreten. An den Lymphozyten, Mastzellen, Eosinophilen tritt keine Verstärkung der Jodreaktion auf. Myelozyten des Blutes und Knochenmarkes geben die Veränderung nie.

Damit ist festgestellt, daß die Jodophilie eine durchaus normale Erscheinung und an sich keine Degeneration ist. Pathologisch ist die Reaktion erst, wenn sie auch an nicht vitalgefärbten Leukozyten auftritt. Die abnorme Dauerhaftigkeit der jodophilen Körnelung stellt also den abnormen Befund dar.

Zollikofer dachte daran, daß beim Eintrocknen der Zelle unter normalen Bedingungen die Kohärenz der jodophilen Granulation verloren gehe, die Körner quasi in Staub zerfallen und sich damit diffus der Umgebung mitteilen. Pathologisch würde dann eine Alteration der Kohärenz das Bestehenbleiben der Körnelung bedingen. A. Wolff nimmt physiologisch eine große Wasserlöslichkeit der Körnchen an, pathologisch wären die Gebilde dann wasserbeständiger. Diese Auffassung ist zurückzuweisen; denn Zollikofer hat gezeigt, daß mehrstündiges Auswaschen der Bluttrockenpräparate die Jodreaktion nicht hindert. Die Körner sind pathologisch also nicht schwerer wasserlöslich, sondern überhaupt unlöslich. Sorochowitsch denkt gar an die Tätigkeit eines Fermentes bei Auf-

lösung der Körnchen. Wenn das Ferment geschwächt ist, so soll das Glykogen sich anhäufen. Schließlich kämen wohl auch physikalisch-chemische Veränderungen in Betracht.

Damit kommen wir auf die vielfach und lebhaft erörterte Frage, welcher chemische Körper dem Phänomen zugrunde liegte. Ehrlich und auch Gabritschewsky erklärten die jodophile Substanz als Glykogen; in der Neuzeit haben sich Minkowski, Reich, Kaminer (1902), Hirschberg dieser Ansicht angeschlossen. Freilich reines Glykogen kann unmöglich vorliegen wegen der erwähnten Wasserbeständigkeit, ferner weil Glykogen in Zelloidin eingeschlossen mit Hämatoxylin sich färbt, was die jodophile Substanz nicht tut (Best); daher nimmt Best eine glykosidartige Bindung an Eiweiß an, die geringer in Wasser löslich sei (vgl. dagegen aber die vollständige Wasserunlöslichkeit der empfindlichen Substanz!).

Czerny hielt den Körper für eine Vorstufe des Amyloids, hauptsächlich wegen der rotvioletten Färbung mit Methylviolett. Doch gelang anderen diese Färbung nie, und diese Argumentation ist daher nicht stichhaltig. Besonders wertvoll sind die Ausführungen Zollikofers. Er erzielte mit Jod öfters eine Violettfärbung größerer Schollen. Bei den durch Blutegelextrakt vor Gerinnung geschützten und bei Körpertemperatur lebend erhaltenen Leukozyten war diese Violettfärbung sogar konstant. Nun zeigt Glykogen nie diese Farbenreaktion, wohl aber Amyloid. Glykogenzusatz zu lebenden Leukozyten hemmte sogar direkt die Reaktion mit Jod. Injektion von Glykogen oder Zucker verstärkte die Reaktion erst bei großer Dosis und nach längerer Zeit, nie direkt, so daß zweifellos die entzündlichen Prozesse der Injektion die Ursache der Verstärkung waren. Durch diese Untersuchungen scheint es in hohem Grade wahrscheinlich, daß die jodempfindliche Substanz dem Amyloid näher steht als dem Glykogen. Neukirch zeigte später, daß wesentliche Differenzen im Ausfall der Bestschen Karminfärbung des Glykogens und der jodtingiblen Substanz vorhanden sind.

Klinische Beobachtungen der Jodreaktion.

Klinisch ist bisher fast ausschließlich die pathologische Jodreaktion der Neutrophilen studiert worden, die an lufttrockenen Präparaten nach der Ehrlichschen Vorschrift gefunden werden kann. Diese wird als Jodreaktion der Leukozyten in Kürze bezeichnet und die Jodophilie anderer Zellen vernachlässigt. Die vitale Jodreaktion von Zollikofer geht zwar in ihrer Stärke derjenigen an Trockenpräparaten durchaus parallel, eignet sich aber natürlich für klinisch-pathologische Studien weniger, da sie schon physiologisch an den Neutrophilen gefunden wird.

Am häufigsten findet man die „Jodreaktion" bei Intoxikationen und Eiterungen, aber leider nicht durchaus konstant, so daß ihre diagnostische Zuverlässigkeit keineswegs eine absolute ist. So hat Zollikofer die Jodophilie bei Empyemen, osteomyelitischen Eiterungen, Furunkulosis und Phlegmonen vermißt; bei chronischen Eiterungen hat sie Reich ab und zu negativ gefunden.

Die Ableitung der Reaktion vom Einfluß der Toxine dürfte unhaltbar geworden sein, seitdem völlig aseptische Eiterungen denselben Befund gegeben haben und viele Infektionserreger oft keine Reaktion machen. Überhaupt fehlt vorläufig jeder prinzipielle Gesichtspunkt, der zur Erklärung für das Auftreten und Nichtauftreten der Jodreaktion der Leukozyten herangezogen werden könnte.

Bisher (!) nie konstatiert ist ein positiver Befund bei Tetanus, aber bis jetzt ausnahmslos starke Reaktion angetroffen bei akuter perityphlitischer Eiterung, bei krupöser Pneumonie und Leberabszeß. Nur selten wird Jodophilie bei Typhus, Masern, Pocken, Malaria und bei Tuberkulose angegeben, und wenn die Reaktion positiv ausfällt, so nehmen die meisten Autoren bei beiden Krankheiten Komplikationen an, eine Auffassung, deren Richtigkeit mir schwer zu beweisen zu sein scheint. Miliartuberkulose kann positiven Befund geben. Bei Scharlach fand Neutra konstant Jodophilie.

Unabhängig ist die Jodreaktion von der Leukozytose, wenn sie freilich gewöhnlich unter den gleichen Bedingungen zustande kommt wie die Leukozytenvermehrung; aber es gibt Leukozytosen bei Erysipel ohne Reaktion und normale Leukozytenzahl bei schwerer Sepsis und Perityphlitis (Zollikofer, Reich) mit stark positivem Befunde. Für die Diagnose der amyloiden Degeneration ist nach den Erfahrungen der Sahlischen Klinik auch kein Anhaltspunkt zu gewinnen.

Der diagnostische Wert ist also ein beschränkter, und nur in einzelnen Spezialfällen kann differentialdiagnostisch ein Schluß gezogen werden. Ein negativer Ausfall der Probe dürfte gegen die Annahme eines Leberabszesses und gegen perityphlitische akute Eiterung sprechen.

Als wertvoller sehen die Chirurgen die prognostische Bedeutung der Leukozyten-Jodreaktion an. Zurückgehen der Erscheinung spricht bei Eröffnung einer Eiterung für Kupierung des Prozesses, späteres Wiederauftreten für neue Eiterherde oder Sekretretention (Küttner, Reich).

Die extrazelluläre Jodreaktion an den Blutplättchen ist mitunter stark, ohne daß ein Parallelismus mit der intrazellulären Reaktion bestehen muß. Bei Chlorose ist oft die

Jodfärbbarkeit der Blutplättchen stark gesteigert, ebenso bei Diabetes, hier aber sehr wechselnd und vielleicht von der Azidose abhängig. Interessant ist die klinisch und experimentell nachgewiesene Verstärkung der extrazellulären Reaktion bei Knochenbrüchen (Goldberger und Weiss).

Wichtigste Literatur über die Jodreaktion des Blutes.

Arnold, Ziegl. Zentralbl. **21**. 1910. — Arteaza, Fol. haematol. **5**, 496. — Barnicot, Journ. of pathol. and bacteriol. 1906. — Best, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **33**. 1903. — Bond, Brit. med. journ. 1917, S. 145. — Capuzzi, Morgagni 1908. — Czerny, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **31**. 1893. — Demichele, Giorn. internaz. d. scienze med. 1905, Nr. 20. — Dunn, Boston med. a. surg. journ. 1903. — Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. **6**. 1883. — Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. Nothnagels Sammlung 1898. — Gabritschewsky, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**. 1891. — Goldberger u. Weiss, Wiener. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 20. — Gulland, Brit. med. journ. 1904. — Hirschberg, Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904; Inaug.-Diss. Bonn 1904 u. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **194**. 1908. — Hofbauer, Zentralbl. f. inn. Med. **21**, Nr. 6. 1900; Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 39. — Kaminer, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 6; 1903; Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 15; 1902, Nr. 11—12; Kongr. f. inn. Med. 1902 (hier Diskuss. Ehrlich, Minkowsky, Huber, Hofbauer); Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902; Verein f. inn. Med. Berlin 1902 (hier Diskuss. Lazarus, Michaelis). — Küttner, Arch. f. klin. Chirurg. **73**; Zentralbl. f. Chirurg. 1904, Nr. 27. — Livierato, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **53**. — Neukirch, Zeitschr. f. klin. Med. **70**. 1910. — Neutra, Zeitschr. f. Heilk. 1906. — Perrone, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907. — Porcille, Gaz. d. osp. e d. clin. 1900. — Reich, Beitr. z. klin. Chirurg. **42**. 1904. — Reuss, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**. 815. 1916. — Sabrazès et Muratet, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907. — Sachse, Inaug.-Diss. Rostock 1905. — Schmidt, Inaug.-Diss. Berlin 1902. — Sorochowitsch, Zeitschr. f. klin. Med. **51**. — Stümpke, Bei dermatol. Affektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 203. — Tarchetti, Clin. med. ital. 1900. — Weiss, Jahrb. f. Kinderheilk. **58**. 1903. — Wolff, A., Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 34; 1903, Nr. 17; Zeitschr. f. klin. Med. **51**. — Wolff-Eisner, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 44. — Woskressensky, Fol. haematol. 1905, S. 24; Inaug.-Diss. Moskau 1907; Fol. haematol. **5**, 495 u. **9**, 131. — Zollikofer, Inaug.-Diss. Bern 1899.

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen wird so geprüft, daß man durch geeigneten Zusatz die Gerinnung verhindert und dann feststellt, wie rasch sich die Zellen senken. Die Untersuchung ist zuerst von Fahraeus bei Schwangern, später aber von verschiedenen Forschern bei den meisten Krankheiten ausgeführt worden. Es hat sich dabei gezeigt, daß eine Beschleunigung der Sedimentierung bei Gravidität, Tumoren, entzündlich-infektiösen Prozessen, bei Lues, Paralyse, Tuberkulose usw., eine Verminderung bei Neugeborenen und Herzkranken vorkommt. Frauenblut sedimentiert rascher als Männerblut. Schon Fähraeus hat erkannt, daß die Beschleunigung der Sedimentierung auf einer Agglutination der roten Blutkörperchen beruht. Der Grad derselben ist vom kolloiden Zustande des Plasmas abhängig; die Zahl der Blutkörperchen spielt eine untergeordnete Rolle. Sind im Plasma niedrig disperse Eiweißkörper in größerer Menge vorhanden, dann kommt es leichter zu Agglutination. Fibrinogenreiches Blut sedimentiert rasch, fibrinogenarmes langsam. Von Höber und Linzenmeier wird die beschleunigte Sedimentierung auf eine relative Entladung der negativ geladenen Blutkörperchen durch einen im Plasma vorhandenen positiv geladenen Körper zurückgeführt. Die senkungsbeschleunigende Wirkung kann entfernt werden, wenn man Kaolin, Bolus alba, Tierkohle, also Stoffe, die positive Teilchen adsorbieren, dem Blute zusetzt, während Aluminiumhydroxyd, Cerioxyd, Eisenhydroxyd, die vornehmlich negative Teilchen festhalten, die Senkungsbeschleunigung nicht verändern.

Entfernung des Fibrins aus dem Blute hebt die Senkungsbeschleunigung auf, erhöhter Salzgehalt und Temperaturerniedrigung hemmen sie.

Die technische Ausführung der Untersuchung war bisher noch keine einheitliche, was unbedingt ein Nachteil ist, da die Werte nicht gut verglichen werden können. Fahraeus, Westergren, Linzenmeier u. a. verwenden 2—5 proz. Lösungen von Natriumzitrat und mischen einen Teil mit 5—9 Teilen Blut. Plaut benützt 1,1 proz. Natriumzitrat mit 0,7 proz. Natriumchlorid. Bei nicht zu großen Salzzusätzen ist es ziemlich gleichgültig, ob man Natrium, Kalium, Ammoniumzitrat oder -oxalat verwendet. Wir selbst (Alder) bevorzugen einen Zusatz von Zitrat in gesättigter Lösung, 5 Tropfen auf 10 ccm Blut, die das Plasma nicht oder wenig verändert und weitere Prüfungen desselben, z. B. auf Viskosität, Reststickstoff, evtl. Zählungen noch zuläßt.

Die meisten Untersucher empfehlen, das Blut in Röhrchen von 30 cm Länge und 5 mm Weite zu bringen. Einfacher, praktischer und überall durchführbar ist die Versuchsanordnung von Linzenmeier, der enge Reagensgläschen benützt.

Man liest die Höhe der Plasmasäule nach 1—3 Stunden ab. Eine längere Beobachtung ist unnötig, da nach dieser Zeit bereits schon andere Momente mitspielen.

Die diagnostische und prognostische Auswertung der Senkungsgeschwindigkeit wird erst später beurteilt werden können.

Literatur.

Abderhalden, Fermentforschung **4**, 230. 1921. — Bardach, Arch. f. Kinderheilk. **70**, 114, 1921. — Becher, Fol. haematol. **19**, 153. — Bechhold u. Reiner, Münch. med. Wochenschr. 1920. — Bennighof, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1319. — Berczeller, Fol. haematol. **20**, 87. — Büscher, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 323. — Fahraeus, Biochem. Zeitschr. **89**. 1918; Monogr. Stockholm 1921. — Frisch, s. Blut der Tiere; Med. Klinik 1921, S. 1177 (Tuberk.). — Geppert, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 226. — Gram, Cpt. R. sot. biol. **84**, 1045, 1921; Arch. internat. med. **28**, 1921. — György, Biochem. Zeitschr. **115**, 71. 1921; Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 808 (Lues). — Höber, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 33. — Katz, Zeitschr. f. Tuberkulose **55**. 401. — Kürten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 248. 1920. — Leendertz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 234. 1921. — Linzenmeier, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**; **181**, 169. 1920; **186**, 272. 1921; Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, S. 816; 1921, S. 347; Arch. f. Gynäkol. **113**, 608. 1920. — Löhr, Zentralbl. f. Chir. 1921, S 1267 (Entzündungen); Mitt. a. d Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **34**, 229, 1921. — Marloff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **175**, 355. 1919. — Mayr, Arch. f. Dermatol. **134**, 225, 1921 (Lues). — Nathan, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 642 (Lues). — Nadolny, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 998 (Säuglinge). — Oettingen, Biochem. Zeitschr. **118**, 67, 1918 (Gravid.). — Plaut, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 10. — Rumström, Biochem. Zeitschr. **128**, I, 1921. — Runge, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 953. — Schemensky, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 27 u. 43. — Schönfeld, Arch. f. Dermat. **136**, 89, 1921 (Lues). — Schürer u. Eimer, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1251. — Starlinger, Biochem. Zeitschr. **114**, 129. 1921. — Starlinger u. Frisch, Med. Klinik 1921, Nr. 38. — Westergren, Acta med. scandinav. **54**, 247. 1921; Kongr. Zentralbl. **19**, 300 (Tuberk.).

Die roten Blutkörperchen (R.).

I. Physiologische Verhältnisse.

Allgemeines.

Die roten Blutkörperchen des Menschen sind kernlose, runde, bikonkave Scheiben, biskuitähnliche Elemente, die in der Mitte eine Delle erkennen lassen. Diese verrät sich beim Anblick von der Fläche als hämoglobinärmere Stelle.

Der Durchmesser der roten Zellen beträgt ca. 7,5 μ, die größte Breite ca. 2 μ. Der Inhalt eines Körperchens berechnet sich (S. 69) zu 88 μ^3. Geringe Abweichungen vom Durchmesser nach oben und nach unten sind physiologisch (etwa bis gegen $6^1/_2$ und $8^1/_2$ μ); doch kommt dies normal nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Zellen vor. Die R. zeigen ungefärbt einen gelblichen Farbenton. Nach Fixation nehmen sie aus Mischungen saurer und basischer Farbstoffe elektiv nur die Farbe der sauren Komponente (z. B. Eosin, Orange usw.) an. Dies nennt man Orthochromasie. Dabei ist es ausschließlich das Hämoglobin, das die Färbung bedingt, weshalb aus der Intensität der Färbung ein Anhaltspunkt für den Hb.-Gehalt einer Zelle gewonnen werden kann. Im ultravioletten Lichte erscheinen die R. als vollkommen homogene Scheiben ohne die geringste Struktur.

Die Erythrozyten besitzen ein sehr feines Stroma, zwischen dessen Maschen das Hämoglobin enthalten ist. Eine eigentliche Membran der Zelle ist bis in die letzte Zeit nicht angenommen worden. Die R. sind schon in den Blutgefäßen in Geldrollenform angeordnet. Sie haben eine gewisse Klebrigkeit, so daß sie aneinander haften, eine Erscheinung, die durch das Vorhandensein einer fettartigen äußeren Hülle erklärt wird. Die Körperchen sind außerordentlich elastisch und anpassungsfähig, können durch die feinsten Spalten durchschlüpfen, so daß man im Nativpräparat nicht selten ganz andere als runde Formen zu Gesicht bekommt.

Neuere Ansichten über den Bau der R.

In zahlreichen Arbeiten vertritt Weidenreich die früher schon von Virchow und Rindfleisch geäußerte Ansicht, daß die *wahre Form der R.* nicht die bikonkave, sondern die Glocken- oder Napfform sei, und daß bei raschester Untersuchung diese Gestalt schon im ungefärbten Präparate, dann aber bei geeigneter Fixation mit Osmium (Technik: Fol. hämotol. 1906, S. 1) erkennbar werde. In dieser Frage ist in den letzten Jahren viel geschrieben, jedoch wohl von keiner Seite ein zwingender Beweis beigebracht worden.

Ich glaube auch, daß der Entscheid nicht nur von morphologischer Seite geführt werden kann; denn wenn man die fabelhafte Elastizität und Anpassungsfähigkeit der Erythrozyten bei kleinen Strömungen des Blutes unter dem Deckglas beobachtet, so muß man sich sofort sagen, daß diese Gebilde jede Form, je nach den äußeren Umständen, annehmen können, so auch Glockenformen.

So hebt denn auch Blumenthal hervor, die Erythrozytenform sei je nach Art und Untersuchungsmoment variabel. Nach Tuscheuntersuchungen halten Händel und Böring die Glockenform für die wahre. Schultz meint aber, daß dabei sehr leicht Artefakte entstehen können. Am lebenden Kaninchen (Omentum) will Weidenreich die Glockenformen gesehen haben. Jolly spricht sich aber bei der Nachprüfung gegen diese Ansicht aus.

Grawitz und Grüneberg sowie v. Schrötter äußern sich nach Untersuchungen im ultravioletten Licht, ebenso Jordan, gegen die Glocken- oder Napfform. Pappenheim erklärt, im Dunkelfeld Näpfe zu sehen; es sei aber nicht klar, ob das ein Ruhestadium oder ein Durchgangsstadium sei. Also genau dieselben Überlegungen, die man sich auch am gewöhnlichen ungefärbten Präparate immer wieder macht.

Schridde hält die Napfform für die richtige, weil sie in schnell und gut fixierten Präparaten so gefunden werde. Auch Schleip, Lewis, Radasch, Fuchs haben sich für die Napfform ausgesprochen.

Jolly hält die Näpfe für Quellungen, ebenso Orsos die Glocke für eine asymmetrische Quellung. Metzner (mündliche Mitteilung) hält die Näpfe für Absterbeerscheinungen, indem man Erythrozyten so lange filtrieren könne, bis Glocken auftreten, dann aber nicht mehr. Auch Heidenhain erklärt die bikonkave Form für die normale und die Geldrollenform für eine Kapillarerscheinung, bedingt durch Oberflächenspannung. Löhner be-

zeichnet die Glocken als sekundär veränderte Gebilde; denn bei besonders sorgfältiger Methodik, unter Innehaltung der Körpertemperatur und bei Vermeidung jeder Verdunstung sieht er nur Scheiben. Weidenreich hat gegen die Methodik und Deutung von Löhner kritische Einwände erhoben, denen aber Löhner in einer weiteren Publikation die Berechtigung abspricht. Köppe betont, daß entgegen Weidenreich eine Formveränderung nicht eine Volumenänderung nach sich ziehen müsse, und erklärt, daß Volumenänderungen keinen Schluß auf die Form gestatten. Nach Orsos setzt die Glocken- oder Napfform eine eigentliche starke Membran voraus, welche Annahme angesichts der Elastizität der R unwahrscheinlich ist. Myers sucht auf Grund mathematischer Ableitungen aus dem Binnendruck die bikonkave Scheibe als die wahre Gestalt hinzustellen.

Für die *Existenz einer fettartigen Membran* haben Albrecht und Hedinger zwingende Beweise beigebracht, indem sie ein Schmelzen dieser Lezithin- und Cholesterinkörper bei 51° und einen Austritt des Hämoglobins bei 62° nachwiesen. Die chemische Analyse der R.-Stromata ergibt denn auch $^1/_3$ Lipoide (Lezithin und Cholesterin) und $^2/_3$ Eiweißkörper. Unter schlechter Ernährung (Krieg) sinkt der Cholesteringehalt (Rosenthal).

Nun kann aber diese Membran nicht nur aus Lipoiden bestehen, weil sonst kein Wasserdurchtritt möglich wäre und die Erscheinungen der Osmose und Permeabilität unverständlich blieben. Nathanson stellt sich daher die Membran als eine Art Mosaik vor. Ein Teil der Membranbausteine bestehe aus unquellbarem, für Wasser inpermeablem Cholesterin, der andere Teil aus protoplasmatischen Substanzen mit den Eigenschaften einer semipermeablen Membran.

Als Beweis für die Existenz einer Membran gilt auch das Eindringen der Trypanosomen in die Erythrozyten, in denen dann diese Parasiten wie toll herumkreisen, also ganz wie wenn sie in einem Käfig gefangen wären.

Weidenreich findet eine Erythrozytenmembran mit Eisenhämatoxylin färbbar; desgleichen gibt Löwit eine besondere Technik für die Darstellung an. Dabei färbt sich aber auffälligerweise immer nur die Randschicht, während doch die Zelle als solche sich tingieren müßte. Bei Amphibien sind sog. Randreifen von Meves nachgewiesen und allgemein anerkannt.

Dietrich spricht sich gegen eine Membran aus, weil das Platzen der R. im Dunkelfeld durch allseitige Diffusion erfolgt, nicht durch Riß an einer bestimmten Stelle, wovon man sich leicht überzeugen kann. Er bestreitet auch jede Innenstruktur und angebliche Nukleoide.

Daß eine physikalische Membran existieren muß, das erscheint heute durchaus fraglos, während die Existenz einer anatomischen Membran wohl nicht als gesichert bezeichnet werden darf.

Für die *Existenz eines Stromas* treten zahlreiche Autoren wie Bütschli, Ruzicka und besonders Hamburger ein. Die Argumentation dieses letzteren Autors, dessen Kompetenz in den erörterten Fragen die denkbar größte ist, scheint vollkommen entscheidend.

Hamburger fordert nach den Ergebnissen der physikalischen Chemie geradezu die Existenz eines Gerüstes und berechnet direkt die Volumenprozente der Gerüstsubstanz (43—51%) daraus, daß die R. sich physikalisch nicht wie eine Zelle aus Membran und einfach flüssigem Inhalt verhalten (s. S. 60).

Auch Bechold entscheidet sich nach Untersuchungen mit Hämolyse erzeugenden Stoffen für ein Gerüst aus Nukleoprotein.

Die färberische Nichtdarstellbarkeit des Stromas und die Nichtsichtbarkeit im Dunkelfeld und im ultravioletten Licht ist kein Grund gegen die Existenz eines Gerüstes.

Dieses Stroma erschien z. B. Hayem (s. Du Sang, S. 258) dadurch bewiesen, daß nach Auslaugung des Hb. durch Wasser eine wasserunlösliche, basophile, z. B. mit Jod und mit Hämatoxylin färbbare Hülle der Erythrozyten zurückbleibt, welche in ihrer Größe den früheren R. entspricht. Diese Hülle weist auch eine gewisse Struktur auf. Auch die Tatsache, daß bei artifizieller Fragmentation der Erythrozyten durch Erhitzung, Elektrizität, Trauma, jodhaltiges Serum usw. das Hb. nicht austritt, wurde bisher stets für die Existenz eines Stromas gedeutet.

Vollständig beweisend ist ferner für die Existenz eines Stromas mein Nachweis von dem kugligen Bau der Erythrozyten bei hämolytischer Anämie: mikroskopisch erscheinen sie klein, nach der Volumenbestimmung aber ausnahmslos zu groß. Ferner sind ebenso beweisend die von mir entdeckten hämoglobinarmen blassen, aber im Volumen großen Megalozyten bei perniziöser Anämie nach Milzexstirpation (S. 322) und bei starken Blutverlusten.

Das Einschlüpfen der Trypanosomen in die R. ohne Austritt des Hb. wird ferner als Beweis für die Existenz eines Stromas und gegen die Ansicht, als bestände nur eine Membran und völlig flüssiger Inhalt, gedeutet.

Netzartige Gerüste der R. sind von vielen Autoren (Foà, Erb, Hayem, Arnold, E. Bloch, Rosin und Bibergeil, Ruzicka) dargestellt worden, doch fast nur mittels sog. Vitalfärbungen. E. Bloch betont, daß diese Gerüste sehr inkonstant und fast bei jeder anderen Methode anders ausfallen. Es sind daher wohl zweifellos Artefakte bzw. nekrobiotische Erscheinungen. Von Fischer werden sie als physikalische Fällungen der Eiweißstoffe durch basische Farbstoffe erklärt, die man auch mit reinem Hb. erhält. Auch die Fixationen durch Osmium gelten nicht als indifferent (Jolly). Auch Weidenreich betont, daß es sich dabei um Erscheinungen an der Membran handeln kann, ein sicherlich sehr stark in Erwägung fallendes Moment.

Für die Existenz von *Innenkörpern,* die sich vom Kern ableiten sollten und daher auch als *Nukleoide* erklärt werden, besitzen wir meines Erachtens keine genügenden Grundlagen.

Im ultravioletten Licht (Grawitz und Grüneberg) bemerkt man nichts von ihnen. Auch Weidenreich verhält sich völlig ablehnend. Zum Teil liegen ganz sicher Verwechslungen mit aufgelagerten Blutplättchen vor; zum Teil handelt es sich um Artefakte oder irrige Deutungen. Schilling beschreibt in letzter Zeit einen sehr komplizierten Aufbau des R., hat aber verschiedene Gegner gefunden.

Literatur dieser neueren Ansichten über den Bau der R.

Albrecht u. Hedinger, Ziegl. Zentralbl. 1904. — Albrecht, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München 1904. — Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **145**. — Bechold, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 127. — Bloch, E., Zeitschr. f. klin. Med. 1901. — Blumenthal, Fol. haematol. **7**, 312. — Boccadoro, Hämatologica **2**, 1921, 280 (Zentrosomdarstellung). — David, Arch. f. mikr. Anat. **71**. — Dehler, Arch. f. mikr. Anat. **46**. 1895. — Dietrich, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1447; Pathol. Ges. 1908; Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 457. — Ehrlich, Charité Annalen **10**. 1885. — Fleischmann, Med. Klin. 1905. — Foà, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1889. — Fuchs, Anat. Hefte **22**. — Gamna, Haematologica **1**, 360. 1920. — Golgi, Haematologica **1**, 1. 1920. — Grawitz u. Grüneberg, Leipzig 1906. — Hamburger, S. 64. — Hayem, S. 258. — Händel u. Böing, Fol. haematol. **9**, 395. — Heidenhain, Fol. haematol. **1**, 461. 1904. — Herzog, Für Membran. Arch. f. mikr. Anat. **71**. 1908. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1904 u. 1905; Fol. haematol. 1906 u. Arch. d'anat. microsc. **9**, 133. 1907. — Jordan, Anat. Anz. **34**. — Koeppe, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **107**; Fol. haematol. **2**, 334. 1905. — Lewis, Journ. of med. research 1904. — Löhner, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **131** u. **140**; Arch. f. mikr. Anat. **71**. 1907. — Löwit, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Physiol. **42**. 1907. — Meves, Anat. Anz. 1903, 1904, 1905, 1906; Münch. med. Wochenschr. 1900. — Myers, Amer. journ. of anat. **34**. — Orsos, Fol. haematol. **7**, 1. 1909. — Pappenheim, Fol. haematol. **6**, 191. — Radasch, Anat. Anz. **28**. 1906. — Retterer, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1906. — Rollet, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**. 1900. — Rosenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23. — Rosin u. Bibergeil, Dtsch. med. Wochenschr. 1902; Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904. — Ruzicka, Anat. Anz. **23**, **24**, **25**, **28**; Arch. f. mikr. Anat. **67**. — Sabbatini, Haematologica **1**, 485. 1920. — Schäfer, Anat. Anz. 1905. — Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 9; Fol. haematol. **11**, 85 u. 103 Diskuss.; Verhandl. d. Anat. Ges., Leipzig 1911, 1912; Anat. Anz. 1911, Nr. 11 u. 12 u. 1912, Beiheft; Fol. haematol. **14**, 95. 1912; Virchows Archiv **234**, 548, 1921. — v. Schrötter, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**. — Sorrentini, Fol. med. **6**, 577. 1920. — Triolo, Compt. rend. de la soc. de biol. 1904. — Schwalbe, Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Anat. u. Ent., N. F. **10**, 107. 1904. — Walcher, Inaug.-Diss. Freiburg 1913. — Weidenreich, Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1903, 1904, 1905, 1906; Anat. Anz. 1903, 1905; Arch. f. mikr. Anat. **61**, **64**, **66**, **69**; Fol. haematol. 1905, S. 95, 336; 1906, S. 1, 186, 241; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **132** u. in Gilbert et Weil, Traité du sang 1913. — Wyß, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 226. — Yamada, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1934.

Die Funktion der R. besteht in der Aufgabe des Hämoglobins, Sauerstoff aufzunehmen und Kohlensäure abzugeben. Für diese Aufgabe zeigt das Körperchen größte Oberfläche für das gegebene Volumen.

Nach den Untersuchungen von Hamburger und Koeppe verhält sich das R. wie eine semipermeable Membran, die den Durchtritt von Wasser und Salzionen gestattet (s. S. 60). Durch chemische Stoffe, Erhitzen und Wasserzutritt wird die Wand zerstört.

Die Zahl der R. im Kubikmillimeter Blut des erwachsenen Menschen beträgt ca. 4,5 Millionen für das weibliche und ca. 5,0 Millionen für das männliche Geschlecht; doch gibt es davon erhebliche, offenbar noch physiologische Abweichungen, besonders nach oben (s. S. 94).

Der absolute Hämoglobingehalt beträgt 13—14% des Blutgewichts. Der Hämoglobinwert wird aber gewöhnlich in ganz anderer Relation in Prozenten ausgedrückt, nämlich bezogen auf einen empirisch bei gesunden Personen gefundenen und mit 100% bezeichneten Wert. Auch hier ist der durchschnittliche Wert beim weiblichen Geschlecht etwas niedriger. Im übrigen kommen dieselben erheblichen physiologischen Schwankungen 90—120% vor (s. S. 94 und S. 95).

Während die Besichtigung des herausfließenden Bluttropfens uns den absoluten Hb.-Gehalt zu beurteilen gestattet, ersehen wir aus dem mikroskopischen Präparate den Farbstoffgehalt der einzelnen Zellen. So kann bei Polyglobulie das Blut dunkel aussehen und 100% Hb. enthalten, und doch sind im mikroskopischen Präparate die Zellen auffällig blaß und relativ hämoglobinarm. Die Erklärung gibt uns dann die Zählung, die eine abnorm hohe R.-Zahl konstatiert, so daß also nur die enorme Menge der R. trotz ihrem relativen Hb.-Mangel den Bluttropfen dunkel erscheinen ließ.

Dies führt zur Besprechung des *Färbeindex*. Man versteht darunter den durchschnittlichen Hämoglobinwert des einzelnen R (s. S. 106).

Der *Untergang der roten Blutkörperchen* gehört zu den noch nicht genügend geklärten Kapiteln. Auch über die Lebensdauer der R. haben wir keine irgendwie sicheren Anhaltspunkte. Es geht, wie Brugsch (Fol. haematol. **12**, 23) hervorhebt, nicht an, aus den Urobilinmengen bindende Schlüsse zu ziehen auf den Grad des Erythrozytenzerfalls, da das Problem der Urobilinbildung ein zu komplexes ist, während Eppinger die Größe des Bilirubin- bzw. Urobilingehaltes im Stuhl oder Duodenalsaft als besten Maßstab für die „Mauserung" des Blutes ansieht.

Wenn freilich die Urobilinmengen ungewöhnlich hoch sind, dann dürfte doch wohl so gut wie immer ein starker R.-Zerfall bestehen.

Feststehend ist, daß in Milz, Leber und Knochenmark, mitunter auch in den Lymphdrüsen (Blutlymphdrüsen) die Entfernung der unbrauchbar gewordenen Blutelemente erfolgt. Sie werden hier von großen Elementen (Makrophagen) phagozytotisch aufgenommen und intrazellulär unter eigenartigen Übergangsbildern aufgelöst. Ein Teil des auf diese Weise freigewordenen Hämoglobins wird in eisenhaltiges Pigment verwandelt, ein anderer, offenbar größerer Teil, gelangt in die Leber, wird dort weiter abgebaut und schließlich als Gallenfarbstoff ausgeschieden; daher die Beziehungen zwischen der Intensität des R.-Zerfalles und der Gallenbildung, so daß bei starker R.-Zerstörung Ikterus infolge Leberinsuffizienz auftritt. Ist die Leber nicht imstande, das Hämoglobin völlig zu bewältigen, so wird es von der Niere ausgeschieden: Hämoglobinurie. Man ist aber heute geneigt, schon den Milzzellen des retikulo-endothelialen Apparates und den Kupfferschen Sternzellen die Gallenfarbstoffbildung zuzuschreiben.

Bei erhöhtem R.-Untergang kommt es zur Hämochromatose und Siderose der Organe im Gebiete der Pfortader. Durch die Methoden des Eisennachweises gelingt dann der Nachweis des starken Blutzerfalles. Zweifellos verwertet der Organismus die physiologisch entstehenden wertvollen Eisendepots wieder

zum Neuaufbau von R., und die pathologisch abnorm großen Eisenlager werden wohl gleichfalls wieder benützt.

So kann man sich sehr wohl vorstellen, daß nur durch die abnorme Reichlichkeit des Eisens bei den perniziösen Anämien die intensive Bildung von funktionellen Riesenblutkörperchen, den Megalozyten, überhaupt möglich ist.

Literatur über R.-Untergang s. besonders Gabbi, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **14**. 1893. — Eppinger, Hepatolineale Erkrankungen. Enzyklop. d. inn. Med. 1920. — Eppinger u. Charnaß, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 621; Zeitschr. f. klin. Med. **78**. — Brugsch u. Retzlaff, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **11**. 1912. — Meyerstein, Ergebn. d. inn. Med. **12**, 489. 1913.

Physiologische Schwankungen des Erythrozyten- und Hämoglobingehaltes sind keineswegs selten. So haben wir bereits die Differenz zwischen den beiden Geschlechtern erwähnt. Beim Neugebornen sind abnorm hohe Werte konstatiert worden, die allmählich zurückgehen. Kleine Kinder haben durchschnittlich niedrigere Zahlenwerte als Kinder vom 10. Lebensjahre an. Dies scheint von allen Untersuchern konstatiert worden zu sein; doch weichen die Zahlenangaben der verschiedenen Autoren (z. B. Karnitzki, Stierlin, Perlin) erheblich voneinander ab (s. Zahlen unter Literatur), wie denn überhaupt eine Übereinstimmung der Untersuchungen auf dem Gebiet der physiologischen Schwankungen nur bis zu einem gewissen Grade erreicht ist. Bei alten Leuten soll gleichfalls ein etwas niedrigerer Wert zu konstatieren sein (Parisot und Scandelise, Sörensen); doch ist auch das nicht unbestritten.

Bei der Menstruation trifft man leichte Schwankungen. In der Gravidität sind allgemein geltende Gesetze der Schwankungen bisher nicht sicher festgestellt.

Die Polaranämie ist durch die Nansensche Expedition widerlegt, die Tropenanämie offenbar in vielen Fällen nur eine scheinbare. Durch Hunger und Durst entsteht jedenfalls im Anfang eine Eindickung des Blutes und damit eine Erhöhung der Zahlenwerte. Vasomotorische Verhältnisse beherrschen schon physiologisch im größeren Grade die Erythrozyten und Hb.-Werte.

Die Erhöhung der R.-Zahlen mit steigender Meereshöhe wird wie viele der hier vorliegenden Fragen noch spezieller (Abschnitt Polyglobulien) behandelt werden.

Alle die hier erwähnten Befunde bedürfen meiner Ansicht nach neuer Prüfungen, besonders auf die Stärke der physiologischen Schwankungen; gibt doch Bierring tägliche Schwankungen bis 500 000 an. Dabei sollte die Technik der Untersuchungen viel sorgfältiger sein als bisher und müßten viele physikalisch-chemische Methoden, wie Viskosimetrie, Volumenbestimmung usw., herangezogen werden.

Literatur über die physiologischen Schwankungen der Erythrozyten-, Hämoglobin- und Leukozytenwerte.

Neugeborene und Kinder (s. auch S. 222): Biering, Kongr. Zentralbl. **16**, 165. — Biffi et Galli, Riv. di clin. pediatr. **6**. 1908. Lit.! Fol. haematol. **9**, 7. — Fehrsen, Journ. of physiol. **30**. 1903. — Hutchinson, Lancet 1904. — Karnitzki, Arch. f. Kinderheilk. **36**. 1903. — Perlin, Jahrb. f. Kinderheilk. **58**. 1903: 2.—18. Mon. 58—78% Hb., 2. Jahr 60—80%, 3. Jahr 69—80%, 4. Jahr 70—84%, 5. Jahr 72—81%, 6.—10. Jahr 74—85%, 11.—16. Jahr 78—88%. — Raybaud et Vernet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1904, S. 540. — Scipiades, Arch. f. Gynäkol. **70**. 1903. — Schlesinger, Arch. f. Kinderheilk. **37**. — Sörensen, Dtsch. med. Wochenschr. 1878, Nr. 25. — Stierlin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **45**. 1889: Neugeborene 1.—3. Tag 139% Hb., 1/2—5. Jahr 77%, 5.—15. Jahr 80%, 15.—25. Jahr 89%, 25.—45. Jahr 100%, 45.—60. Jahr 87% (nach Sahli korr. Prozentzahlen). — Takasu, Fol. haematol. **1**, 477. — Vernet, Inaug.-Diss. Montpellier 1903. — Viereck, Inaug.-Diss. Rostock 1902.

Wochenbett, Gravidität und Menses (s. auch S. 222): Deflandre, Cpt. rend de la soc. de biol. 9. I. u. 16.I. 1909. — Dietrich, Inaug.-Diss. Göttingen 1911. — Dirks, Arch. f. Gynäkol. **97**. — Garling, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 353. 1921. — Gumprich, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **19**. 1914. — Heymann, Fol. haematol. **3**, 7. 1906. Ref. —

Hofstetter, Inaug.-Diss. Basel 1921, Blutbild und Menstruation. — Nürnberger, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 291. — Payer, Arch. f. Gynäkol. **71**. — Ricca u. Barberi, Menses. Arch. de scienze med. 1905. — S.-Ref. ital. Autoren, Fol. haematol. **1**, 535. 1904. — Zangemeister, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **49**. 1903. — Zangemeister u. Meißl, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 16.

Lichteinfluß: Grober u. Sempel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**. — Sempel, Inaug.-Diss. Jena 1919.

Schwitzprozeduren, thermische Reize, Körperbewegungen: Bachmann, Med. Klin. 1910. — Bogendörfer, A. exp. Path. 89, 252, 1921. — Friedländer, Zeitschr. f. diätet. u. physik. Therap. **7**. — Krebs u. Mager, Ibid. **6**. 1903. — v. Kzetkowski, Ibid. **7**. 1903.

Wüstenklima: Grober, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1043: Normale Werte an der oberen Grenze: Hb 99%, R 6,3%, Serumeiweiß 8,5%.

Seeklima: Conradi, Fol. haematol. **17**, 105. 1903 (keine sichere Änderung!).

Senium: Hammer, Kirch u. Schlesinger, Med. Klin. 1914, Nr. 4 (mäßige Polyglobulie mit niedrigem Färbeindex). — Billigheimer, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 204.

Jugendliche: Meyrich, Leipzig 1918.

Höhe s. Polyglobulien.

Künstliche Höhensonne: Baumann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**, 409. 1920. — Berner, Strahlentherapie **5**. 1914. — Gassul, Strahlentherapie **9**. — Wernscheider, Inaug.-Diss. Bonn 1918: R. u. Hb. gleich. L vermindert. Relative Lymphozytose.

Die Erythroblasten und die Bildung der Erythrozyten im postfötalen Leben.

Abbildungen und Erklärungen s. Taf. I, II, X, XVI, XIX, XX, XXI, XXIV.

Megaloblasten.

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. I, Zellen 1—8; Taf. X, Zelle 12; Taf. XIX unten.*

Makroblasten.

Abbildungen und Erklärungen } *Taf. I, Zellen 9—16; Taf. XVI, oben; Taf. XX, XXI.*

Normoblasten.

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. I, Zellen 17—23; Taf. II, Zellen 1—5, Taf. XVI, XX.*

Karyorrhexis und Lysis.

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. I, Zellen 6, 19; Taf. II, Zellen 1, 2, 5; XX, XXI, XXIV.*

Die Entstehung der R. erfolgt normalerweise ausschließlich im roten Knochenmark (Neumann 1868). Hier findet man, wie in einer Werkstätte, fertige und unfertige Elemente in größter Zahl nebeneinander. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen, aus denen durch Kernverlust die gewöhnlichen R. der Zirkulation hervorgehen, zeigen sich zumeist als Zellen von der durchschnittlichen Größe von 8—9 μ, gar nicht selten sind aber auch etwas größere Formen bis zu ca. 12 μ. Diese Zellen werden wegen ihrer der Norm ungefähr entsprechenden Größe als *Normoblasten* bezeichnet. Ihr Hb.-Gehalt ist ein guter. Die Größe des Kernes ändert nicht unerheblich. Am häufigsten trifft man runde Kerne mit deutlicher Chromatinstruktur, die oft die sog. Radspeichenform aufweist. Andere Zellen haben ein mehr homogenes Chromatin, so daß man nur noch eine Andeutung der Radfigur wahrnimmt. Es sind ältere Elemente, Übergangsformen zu kernhaltigen R. mit völlig homogenem, kleinem, pyknotischem Kern, der basische Farbstoffe intensiv an sich reißt. Nicht selten sind Zertrümmerungen dieses alten Kerns, Karyorrhexis, so daß man eine ganze Anzahl ungleicher, stets pyknotischer Kernbröckel sieht. Ab und zu

findet man Zellen mit zwei wohlstrukturierten Kernen und ebenso auch Mitosen.

Das Protoplasma einer großen Zahl der Erythroblasten zeigt nicht die gewöhnliche Orthochromasie, sondern die Eigenschaft, auch basische Farbstoffe aufzunehmen. Diese Polychromasie ist verschieden hochgradig; die wegen ihrer deutlichen Kernstruktur zweifellos jüngeren Zellen färben sich oft mit Methylenblau und Giemsa rein blau, während die älteren pyknotischen Erythroblasten keine oder nur noch geringe Polychromasie darbieten. Auch die im Knochenmark reichlich vorhandenen kernlosen R sind oft polychromatisch, ein Zeichen ihrer Jugend, und enthalten ab und zu noch kleine Kernreste.

Unter embryonalen und krankhaften Verhältnissen trifft man in den Blutbildungsstätten eine zweite Art kernhaltiger roter Blutzellen: die Ehrlichschen *Megaloblasten*.

Sie stellen größere Zelltypen dar, die in der Jugend einen recht großen und feinnetzförmig gebauten Kern aufweisen, dessen Struktur vom Normoblastenkern abweicht. Mit steigendem Zellalter erfolgt freilich auch hier eine Verkleinerung und eine Pyknose des Kernes, so daß (namentlich bei kleineren Exemplaren) die Unterscheidung von Normoblasten mit älterem Kern nicht mehr sicher möglich ist, weil durch die Kernpyknose das entscheidende Kriterium der Kernstruktur verwischt wurde.

Makroblasten (Naegeli) sind junge Normoblasten mit lichter gebautem Kern, besonders in embryonalen Organen und bei starker Regeneration. Sie sind deutlich größer; aber es fehlt ihnen der charakteristische Chromatinaufbau der Megaloblasten. Sie sind prinzipiell verschieden, wie ich mich durch viele neue Untersuchungen überzeugt habe, reifen zu Normozyten und nie zu orthochromatischen Megalozyten aus, wobei freilich einzelne etwas größere Normozyten bei der Unterscheidung Schwierigkeiten bieten. So leicht nun z. B. beim embryonalen Blut (s. Naegeli, Fol. haematol. **5**) die beiden Arten kernhaltiger Blutzellen klar als zwei Generationen zu scheiden sind, die keinerlei Übergänge aufweisen, so schwierig kann es an einzelnen Exemplaren in der Blutpathologie werden, die Trennung an altkernigen Exemplaren durchzuführen.

Bisher sind noch immer viel zu viel Megaloblasten diagnostiziert worden. Bei erneuerter Prüfung der Frage in den letzten 9 Jahren an einem großen Material von Anämien finde ich wahre Megaloblasten nur bei perniziöser Anämie, sonst noch beim Embryo. Bei Knochenmarkskarzinose mit massenhaften kernhaltigen R., bei schweren Kinderanämien usw. gibt es nur Normoblasten und deren jugendliche Vorstufen, Makroblasten, mit tiefblauem Protoplasma, größerem Zelleib und mehr netzförmig gebautem, größerem Kern, dessen Struktur aber grundsätzlich von den Megaloblastenkernen abweicht. Zu beschreiben ist das schwer, aber die Abbildungen belegen die Unterschiede sofort. Auch im Knochenmark kommen außer bei perniziöser Anämie nur Makroblasten vor, und ich muß auf Grund erneuerter Prüfung der Frage mit besseren Färbemethoden (komb. Giemsa) die Existenz von Megaloblasten bestreiten. Früher war es an Markausstrichen nicht immer möglich, die Scheidung durchzuführen.

Es liegen also, wie das Ehrlich schon erfaßt hatte, zwei prinzipiell verschiedene Erythroblastenarten vor. Der megaloblastische Typus ist der ontogenetisch ältere, wird beim Embryo erst nach geraumer Zeit vom Normoblastentypus abgelöst und ist auch phylogenetisch (Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **145**) der zuerst auftretende.

Trotz eines Riesenmateriales von Blutpräparaten mit Erythroblasten könnte ich kein Exemplar eines Megaloblasten vorweisen, außer bei perniziöser Anämie.

Proerythroblasten sind *Vorstufen der Erythroblasten* mit sehr stark basophilem Zelleib, Zellen, wie sie sehr leicht aus embryonalen erythropoetischen Organen

(z. B. Leber, Abb. Taf. XVI) erhältlich sind und als Pronormoblasten den jüngsten Makroblasten entsprechen. Sie zeigen in ihrem Kern deutliche Nukleolen und einen von Myeloblasten verschiedenen Chromatinaufbau besonderer Art (s. Abb.). Ihr Protoplasma ist ungleich, fleckig, tief basophil. Die analoge Zelle der Megaloblastenreihe kann man mit Ferrata als Promegaloblast bezeichnen.

Mit Entschiedenheit bestreite ich auf Grund vieler eingehender Prüfungen, daß dabei Zwischenformen zwischen Lymphozyten oder Myeloblasten zu Erythroblasten vorliegen. Die Kernstruktur weist derartige Gedanken zurück, freilich nur an guten Ausstrichpräparaten. Schnittpräparate können solche Feinheiten niemals auch nur annähernd wiedergeben und müssen sofort zu Täuschungen führen, wie das auch Maximow und seinen Schülern vorgekommen ist.

In den Pappenheimschen Originalpräparaten seiner Prohämatoblasten konnte ich mich mit Sicherheit überzeugen, daß jede Beziehung zu Vorstufen der weißen Blutzellen abzulehnen war, ganz besonders aber zu Lymphozyten.

Die *Entkernung der Erythroblasten* erfolgt nach Koelliker und Neumann auf dem Wege intrazellulärer chemischer Auflösung (Karyolysis), und diese Auffassung ist auch die meine. Man sieht, wie die Kerne immer kleiner und pyknotischer werden, schließlich zu kleinen Kernkugeln (Howell-Jollykörpern) und endlich zu Chromatinstäubchen sich verkleinern. Diese winzigen Gebilde verschwinden schließlich auch noch. Das Protoplasma muß also große Mengen von Kernsubstanzen aufnehmen.

Proerythroblasten kommen besonders bei schweren Kinderanämien vor, z. B. nach eigener Anschauung in den Fällen von Sorochowitsch, Knoll u. a., dann vereinzelt bei Leukämie. Es sind alles Pronormoblasten und haben mit Megaloblasten nichts zu tun und reifen nie zu Megalozyten. Letzteres ist ein besonders wichtiges Kriterium. Die analogen Promegaloblasten finde ich nur beim Embryo, nie bei perniziöser Anämie.

Ich halte die *scharfe grundsätzliche Trennung* der verschiedenen Erythroblasten für eine notwendige Forderung, um endlich Klarheit zu erhalten.

Die Embryologie zeigt uns, daß als *frühembryonaler Typus* die *Megaloblasten* existieren (prähepatische Bildung nach Ferrata), morphologisch verschieden und durch keinerlei Zwischenformen mit den Normoblasten verbunden.

Der *spätembryonale Typus der Normoblasten* (hepatische und myeloische Bildung nach Ferrata) ist schon *zeitlich* beim Embryo als eine besondere Bildung charakterisiert.

Es handelt sich hier um zwei verschiedene *Arten* von Zellen, den Begriff Art im Sinne der Naturwissenschaften gefaßt.

Für die Artdifferenz zeugt nicht allein die Morphologie, sondern gerade besonders das beim Embryo zeitlich weit auseinandergerückte Auftreten. Schon das legt nach den Erfahrungen der Embryologie die grundsätzliche Verschiedenheit sehr nahe.

Erschwert wird morphologisch bei Krankheiten die Scheidung durch die jüngsten Formen der Normoblasten, die Proerythroblasten, weil ein Kriterium, die Zellgröße, jetzt dahin fällt. Nie aber sieht man aus diesen großen jugendlichen Pronormoblasten eigentliche Megalozyten hervorgehen. Der Reifungsprozeß ist eben ein anderer; es entstehen nur etwas große Normozyten. Völlig vermißt man Bilder, wie sie alte Megaloblasten charakterisieren, sehr große Zellen mit kleinen pyknotischen Kernen, bei schon vollständiger Orthochromasie.

Die älteren Proerythroblasten der Normoblastenreihe sind zwar etwas groß, besitzen aber noch polychromatisches Protoplasma, und ihr Kern ist nicht pyknotisch.

Selbst wenn postembryonal die Trennung morphologisch nicht möglich wäre, so bliebe nach den Ergebnissen des embryonalen Blutes die Artverschieden-

heit der beiden Generationen doch bestehen. Die Naturwissenschaften lehren uns das Vorkommen von (für unser Auge) isomorphen Arten und von biologisch verschiedenen Arten. Hier bei den Erythroblasten verrät aber die Embryologie schon den grundsätzlichen Unterschied.

Der naturwissenschaftlich gebildete Mediziner darf aber über solche grundlegende Tatsachen nicht hinweggehen, selbst wenn ihm unter krankhaften Bedingungen Schwierigkeiten der Trennung entstehen.

Ich habe diese Probleme jahrelang studiert und halte meine Auffassung für die richtige und wohlbegründete, erlebe aber ihre Anerkennung wohl nicht mehr. Es ist auffällig, wie wenig den Mediziner allgemein naturwissenschaftliche Grundsätze leiten; wie sehr er tatsächlich bestehende Schwierigkeiten morphologischer Trennung zu hoch bewertet und sich dadurch von grundsätzlichen Fragen ablenken läßt. Noch nie aber hat uns die Vermengung und Vermischung, die Verflachung und Abschwächung und die Vereinfachung der Begriffe weitergebracht, sondern immer nur die Trennung, Abgrenzung und Charakterisierung. Dem Worte von der Vereinfachung unserer Vorstellungen setze ich daher auch hier die Forderung nach klarer wissenschaftlicher Unterscheidung entgegen!

Ehrlich ließ nur für die Megaloblasten die karyolytische Entkernung gelten und nahm für die Normoblasten Kernausstoßung wie Rindfleisch an. Dieser verschiedene Modus des Kernverlustes bei den beiden Zellarten ist jedoch später von keinem Autor mehr festgehalten worden und muß als irrig aufgegeben werden.

Auch bei der Untersuchung des Knochenmarkes bei den verschiedensten Krankheiten und bei zahllosen Untersuchungen embryonaler Objekte kann ich keine andere Art der Entkernung als durch Pyknose und Karyolyse mit Sicherheit nachweisen, ebenso Bettmann bei der experimentellen Arsenanämie bei Tieren. Andere Autoren, so E. Bloch, halten beide Arten des Kernverlustes für möglich, desgleichen Weidenreich und Van der Stricht für Säugetierembryonen, wenigstens für die embryonale Leber, ebenso Ferrata.

Auch Maximow tritt wieder für die Kernausstoßung bei Embryonen ein, wird aber von Schridde aufs entschiedenste bekämpft, indem Schridde die Zenker-Hellyfixation als zu Schrumpfungen führend und daher als technisch nicht einwandfrei verwirft. Auch E. Albrecht hat sich 1902 für Kernausstoßung ausgesprochen.

Weidenreich läßt die Kerne zu den Howell-Jollykörpern durch Pyknose und Karyolyse sich verkleinern. Während nun aber Jolly für die Ausstoßung dieser Kernreste, der Howell-Jollykörper, eintritt, nimmt Weidenreich, sicher zu Recht, erst die weitere Reduktion dieser Gebilde zu Chromatinstäubchen an.

Jolly sah im embryonalen Knochenmark freie Normoblastenkerne in Makrophagen, und hielt diese Beobachtung für einen sicheren Beweis der Kernausstoßung. In Übereinstimmung mit Blumenthal halte ich diese Argumentation für nicht beweisend; denn man sieht außerordentlich oft in den Makrophagen ganze Erythroblasten, oft in mehreren Exemplaren eingeschlossen, die sich ohne Pigmentbildung auflösen, wobei der Kern noch am längsten färbbar bleibt.

Ob die winzigen Chromatinstäubchen nun doch noch ausgestoßen werden, wie Weidenreich annimmt, das ist, wie Pappenheim (Fol. haematol. 9, 91) bemerkt, wohl kaum mehr wesentlich und meines Erachtens wohl auch nicht mehr zu beweisen wegen der Größe dieser Gebilde, die an der Grenze der Sichtbarkeit stehen. Es erscheint mir aber ganz unwahrscheinlich, daß noch Ausstoßung erfolgt.

Ob unter krankhaften Bedingungen des Plasmas Kernausstoßung möglich ist, dürfte mehr gewissen theoretischen Überlegungen entsprechen, als durch Untersuchungen zu beweisen sein. Persönlich glaube ich daran nicht. In gequetschten Ausstrichen sieht man oft viele Kerne ausgetreten oder nahe dem Austreten, fast immer in der Ausstrichsrichtung (!); aber in der Zählkammer ist von freien Kernen keine Rede. Mithin liegen Artefakte des Ausstreichens vor.

Es erscheint mir durch die verfeinerte Färbetechnik und durch die eingehende morphologische Prüfung all der aufgeworfenen Fragen heute zweifellos, daß *die vollständige intrazelluläre Kernauflösung* der einzige Vorgang der Zellentkernung ist und daß die Kernausstoßung lediglich Kunstprodukten entspricht. Nur so ist die Sauerstoffzehrung junger Erythrozyten bei der Regeneration verständlich.

Literatur über Erythroblasten.

Albrecht, E., Inaug.-Diss. München 1902. — Aschheim, Arch. f. mikr. Anat. **60**. 1901. — Bettmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **23**. — Bloch, E., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 34. 1903. Eingeh. Lit.! — Blumenthal, Fol. haematol. 1908. — Bunting, Univ. of Penna Med. Bull. **16**. 1903. — Engel, Verein f. inn. Med. 1906; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, s. auch folg. Kapitel. — Ferrata, Lehrb. — Ferrata u. de Negreiros-Rinaldi, Lymphat. Vorstufen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**, 77. — Goodall, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1903. — Hammerschlag, Arch. f. mikr. Anat. **95**, 83. 1921. — Hayem, Du sang 1900. — Heinz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. — Howell, Journ. of morphol. **40**. 1890. — Isaac u. Möckel, Fol. haematol. **11**, 147. — Israel u. Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**. — Jolly, Arch. of anat. micr. 1905, 1907. — Knoll, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**. 1921. — Lenaz, Fol. haematol., Orig. **26**, 151. 1921. — Lobenhoffer, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. 1908. — Lossen, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **200**. — Maximow, s. folg. Kapitel u. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899, phys. Abt. — Naegeli, Fol. haematol. **5**. 1908. — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **145**. 1896 u. Fol. haematol. **1—16**; Fol. haematol. **5**, 511. 1908 (lym phoide Vorstufen). — Price-Jones, Brit. med. journ. 1910, 5. XI. — Schridde, s. folg. Kapitel. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. — Sorochowitch, Inaug.-Diss. Zürich 1904. — Van der Stricht, Arch. de biol. **11**. 1891; **12**. 1892. — Türk, S. 258. — Weidenreich, Ergebn. d. Anat. **14**, **15**. 1905. — Winhold, Inaug.-Diss., Berlin, 1901. — Wolownik, Zeitschr. f. klin. Med. **56**.

Die embryonale Blutbildung.

Wie zuerst Koelliker gezeigt hat und seither lange Zeit allgemein angenommen worden ist, sind die ersten Blutzellen kernhaltige hämoglobinfreie Elemente, sog. „Bildungszellen“. Sie entstehen nach Koelliker dadurch, daß aus den primitiven Zellen der Gefäßanlage (Cellules vasoanginaires Gilbert) die peripheren Zellen zu Endothelien, die zentralen zu Blutkörperchen werden (Koelliker, Gilbert, Rénaut, Van der Stricht; Rückert und Mollier, die nur für das Schaf R aus Endothel ableiten). Endothelien und Blutkörperchen stehen also zueinander im Verhältnis von Schwester zu Schwester, nicht im Verhältnis von Mutter zu Tochter, und das erklärt uns auch, weshalb ein endothelialer Ursprung der Erythroblasten lange Zeit nicht angenommen worden ist. Später erscheinen hämoglobinhaltige Zellen, die zunächst alle kernhaltig sind und nach allgemein unbestrittener Annahme aus den „Bildungszellen“ durch Hb-Ausbildung hervorgehen. Die ersten Erythroblasten trifft man in den Kapillaren und den Blutsinus des Embryo, und sehr bald sind in der Blutbahn nur noch kernhaltige R vorhanden und werden „Bildungszellen“ und Leukozyten vollständig vermißt. Diese letzteren treten nach Angabe der meisten Autoren erst sehr erheblich später auf als die roten Blutkörperchen.

So zeigten das Koelliker und Helber für das Hühnchen und Kaninchen, Engel für das Schwein, Jost für das Rind, Schtschukin für Hund und Kaninchen, Jolly und Acuna für Meerschweinchen, Ratte und Maus, Howell für die Katze, Engel und Naegeli für den Menschen. Van der Stricht erklärt auf Grund vieler embryologischer Untersuchungen, daß die Leukozyten erst später als die Erythroblasten entstehen und daß keine Verwandtschaft zwischen roten und weißen Zellen besteht, sondern verschiedene Charaktere in ihren Entwicklungsstadien repräsentieren. Damit sind, die Richtigkeit dieser Befunde vorausgesetzt, folgende prinzipielle Tatsachen festgestellt:

1. Die „Bildungszellen“ haben mit den Leukozyten nichts zu tun. Es wäre ja unverständlich, warum später innerhalb der Gefäße nur Erythroblasten und weder „Bildungszellen“ noch Leukozyten vorkommen.

2. Die erste embryonale Erythropoese ist nicht aus den Endothelien der Kapillaren, sondern aus den Zellen der primitiven Gefäßanlagen, aus Mesenchymzellen, abzuleiten, so daß Erythroblasten und Endothelien Geschwister sind.

3. Die embryonale Erythropoese ist zeitlich, und deshalb offenbar auch genetisch, von der Leukopoese verschieden und geht ihr erheblich voraus.

4. Die Ableitung der roten Blutkörperchen aus Leukozyten ist für die früheste Embryonalzeit unmöglich und wird damit überhaupt äußerst unwahrscheinlich.

Gegen die Gültigkeit dieser früheren Auffassungen haben aber Maximow und seine Schülerin Dantschakoff Einwände erhoben; auch Schridde ist zu abweichender Auffassung, aber durchaus nicht zu Übereinstimmung mit den russischen Autoren gekommen.

Was nun die Ableitung der Erythrozyten, von den Leukozyten abgesehen, betrifft, so geht die Schriddesche Ansicht dahin, daß die ersten primären Erythroblasten intravaskulär aus Gefäßwandzellen (undifferenziert gebliebenen Wandzellen) entstehen und diese primären Erythroblasten zuerst allein vorhanden sind ohne Leukozyten, und zwar erfolgt die erste R-Bildung im Dottersack, sodann in der Leber und schließlich im Knochenmark. Die primäre Erythroblastenbildung wird aber bald abgelöst durch eine zweite Generation, die sich ebenfalls aus Gefäßwandzellen, aber extrakapillär, entwickeln; das sind die Normoblasten.

Maximow dagegen bezeichnet die zuerst auftretenden, offenbar von Koelliker als Bildungszellen erklärten Gebilde als „Lymphozyten", die nicht aus Gefäßwandzellen, sondern aus Mesenchymzellen entständen. Damit werden die Lymphozyten als die zuerst auftretenden Zellen erklärt.

Schridde hält dagegen Maximows „Lymphozyten" für basophile primäre Erythroblasten, wie aus der Kernstruktur hervorgehe, die total von derjenigen der Lymphozyten verschieden sei. Auch macht er darauf aufmerksam, es gelinge durch keine Fixation bisher, das ungefärbt deutlich sichtbare Hämoglobin der zuerst spärlich hämoglobinhaltigen Zellen festzuhalten. Ich habe oben auch darauf hingewiesen, daß eine Trennung basophiler, stark polychromatischer Erythroblasten von Myeloblasten und Lymphozyten im Schnittpräparate nicht gelingt und wegen der Feinheit der Verhältnisse auch nie gelingen wird. Jeder, der Maximowsche Präparate eingesehen hat, muß ohne weiteres, wie z. B. Klein, Pappenheim u. a., die ungenügende Differenzierung der Kernstruktur bestätigen.

Damit kann ich all den bisherigen Studien von Maximowscher Seite nur beschränkten Wert beilegen. Sie bringen uns nicht diejenige feine Kernanalyse, die für die Erkenntnis in all diesen Fragen unerläßlich ist und wie sie uns durch die moderne Giemsafärbung an guten Ausstrichpräparaten möglich wird.

Es genügt ein Blick auf die Tafelabbildungen der 1. und der 4. Auflage dieses Buches, um die enormen Fortschritte der Kerndarstellung klarzulegen. Diesen Fortschritten in der Darstellung der Kernstrukturen hat aber leider die histologische Methode nichts an die Seite zu stellen.

In neuester Zeit hat auch Sabin beim bebrüteten Hühnchen die Megaloblasten als die einzigen ersten embryonalen Zellen festgestellt, jeden direkten Zusammenhang zwischen Erythroblasten, Leukozyten und Lymphozyten bestritten und die Lymphozyten als die zuletzt auftretenden Zellen, genau wie ich das 1906 schon beschrieben habe, bezeichnet.

Ich muß mich daher in den folgenden Ausführungen vorwiegend an diejenigen Ergebnisse halten, die ich selbst früher (Kongreß f. inn. Medizin 1906) festgestellt und seither durch viele neue Untersuchungen weiter bestätigt gefunden habe. Freilich handelt es sich hier nicht um die allerjüngsten Stadien der Blutbildung; jedoch reichen die Forschungen sehr weit in die frühe Embryonalzeit hinein. Es sind Blut- und Organabstriche in Ausstrichpräparaten gefärbt und durch Schnittpräparate der Organe kontrolliert. Danach konnte ich folgendes feststellen:

In der ersten Embryonalzeit erfolgt die Erythropoese ganz allgemein im ganzen Organismus in jungen Kapillaren und Blutsinus; später wird sie auf die Kapillaren bestimmter Organe, der blutbildenden Organe, beschränkt. Zunächst begegnet uns eine mächtige Blutbildung in den Kapillaren der Leber. Beim menschlichen Embryo von $2^1/_2$ cm Fötuslänge ist in der Leber die Erythropoese in enormer Weise tätig, also zu einer Zeit, zu der weder Milz, noch Lymphdrüsen, noch Knochenmark angelegt sind. Die Erythroblasten sind zumeist Makroblasten, sitzen am Rande oder in Ausbuchtungen der intraazinösen Kapillaren, niemals im Lebergewebe selbst oder außerhalb der Kapillarwände. Auf Ausstrichpräparaten erhält man die prachtvollsten Makro-

blasten und die Zahl der kernhaltigen R übertrifft diejenige der kernlosen. Kernzerfall, Phagozytose der offenbar endothelialen Makrophagen, Eisenpigmentbildung sind überall zu erkennen. — Die Leber behält weit über die Mitte der Embryonalzeit hinaus diese Fähigkeit im größten Umfange bei; später nimmt diese hämopoetische Funktion langsam und offenbar individuell verschieden schnell ab, und zur Zeit der Geburt oder bald nachher ist die Erythropoese der Leber, normale Verhältnisse vorausgesetzt, erloschen.

Beim Embryo von 9 cm Länge erkennt man die Anlage der Milz als kleinstes rotes Pünktchen. Bei 15 cm zeigen sich kleine erythropoetische Herde in den erweiterten Kapillaren der Pulpa: die Milz wird Blutbildungsorgan. Bei 24 cm ist die Funktion eine recht intensive, aber schon bei 27 cm ist sie in deutlicher Abnahme begriffen, bei 30 cm nicht mehr erheblich und verliert sich dann sehr langsam.

In neuester Zeit nehmen verschiedene Autoren eine Persistenz der kernhaltigen R in der Milz an, z. B. v. Ebner (Lehrbuch der Gewebelehre). Eine solche liegt wenigstens bei Tieren sicher vor (Williams, Amer. med. 1903, für den Ochsen; Maßlow, Arch. f. mikr. Anat. **51**, für das Rind; Neumann, Arch. d. Heilk. **15**, für das Schwein; Naegeli für das Kaninchen).

Neben der mächtigen Erythropoese, die zu gleicher Zeit in der Leber stattfindet, ist die Rolle der Milz immer nur eine unbedeutende. Man kann daher die frühere Ansicht, es gehe die Blutbildung von der Leber auf die Milz über, ganz und gar nicht mehr aufrecht halten.

Blutuntergang und Pigmentbildung in Makrophagen gehen in ihrer Intensität der Stärke der Erythropoese in der Milz stets parallel, ebenso die Zahl der Riesenzellen.

Im dritten Embryonalmonat beginnt die Anlage des Knochenmarkes. Eine Periostknospe mit zahlreichen Gefäßen (s. Stöhr, Histologie) dringt in den Knochen ein. Das neugebildete Mark zeigt Erythropoese innerhalb von Bluträumen, die von Endothel ausgekleidet sind. Indessen finde ich die R-Bildung erst in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit erheblicher; sie wird später immer mächtiger und bleibt im postfötalen Leben einzig hier im Knochenmark erhalten.

Erythropoese des Thymus und der Lymphdrüsen des Embryos habe ich trotz vielfacher Untersuchungen niemals als Parenchymfunktion dieser Organe gesehen. Gleichlautend sind die Angaben von Maximow. Dagegen ist es durchaus nicht selten, daß man, hart an die Lymphozyten anstoßend, schöne Herde der Erythroblastenbildung in den bindegewebigen Septen im Anschluß an Gefäße findet; doch ist der gleiche Befund dann überall im Bindegewebe, z. B. auch zwischen den Läppchen der Pankreaszellen, zu konstatieren.

Maximow erklärt, solche Thymuslymphozyten könnten „nach den einseitigen Existenzbedingungen“ eben nur Lymphozyten und keine andere Zellen bilden. Ist dies aber nicht außerordentlich gezwungen, wenn er unmittelbar daneben, Zelle an Zelle anstoßend, also gewiß unter den gleichen Existenzbedingungen, am gleichen Organ lebhafte Erythropoese konstatiert?

Ciaccio, Meves und Schridde konnten in embryonalen Erythrozyten Plasmosomen nachweisen und vertreten die Ansicht, daß aus ihnen Hb. gebildet werde.

Vergleichende Anatomie und Embryologie der R.-Bildung.

Die Erythropoese verläuft embryonal und postfötal bei den Säugetieren prinzipiell gleich wie beim Menschen, dagegen bleibt sie post partum in Organen erhalten, die beim Menschen nur in gewissen Fötalzeiten vorübergehend R. gebildet haben. Außer dem Amphioxus besitzen alle Wirbeltiere hämoglobinhaltige Blutkörperchen; noch tiefer stehende Tiere haben zwar zum Teil auch Hämoglobin, dann aber im Plasma gelöst. Von den Wirbeltieren besitzen nur die Säuger kernfreie R., alle anderen dagegen Erythrozyten mit strukturiertem

Kerne. Die Zyklostomen haben scheibenförmige R.; bei ihnen und den Ganoiden ist die Niere erythropoetisch; Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen fehlen. Den Zyklostomen fehlt auch der Thymus. Die Fische besitzen elliptische R.; bei ihnen ist Milz und Niere erythropoetisch, Lymphdrüsen fehlen. Bei den Urodelen ist die Milz Blutbildungsorgan. Die Batrachier haben sehr große ovale Erythrozyten. Sie haben das Knochenmark als Quelle der Blutkörperchen, Lymphdrüsen fehlen. Bei Reptilien, Vögeln und Säugern bleibt das Knochenmark ausschließlich das blutbildende Organ, geringe Spuren in der Milz ausgenommen.

Ursprung der roten Blutkörperchen.

Für die Ableitung der Erythroblasten kommen heute folgende Möglichkeiten in Betracht.

1. Aus undifferenzierten Mesenchymzellen.
2. Aus Endothelzellen oder Gefäßwandzellen.
3. Aus Lymphozyten.

Gegen die Bezeichnung Lymphozyt für Vorstufen von Erythroblasten muß man allerdings die allergrößten Bedenken vorbringen; denn unter Lymphozyt versteht man heute allgemein Zellen, wie sie im normalen Blute als Abkömmlinge des lymphatischen Systems vorhanden sind, und mit diesen stimmen die ersten Zellen der weißen Blutkörperchen morphologisch, namentlich nach der Kernstruktur, durchaus nicht überein, vielmehr besitzt der Embryo in seiner Leber überhaupt niemals Lymphozyten, und in seinem Blute erst in späteren Embryonalmonaten. Von beiden Tatsachen habe ich mich oft überzeugt. Auch Mollier betont, daß ein Übergang von späteren reifen Lymphozyten in Erythroblasten unerwiesen sei und ebensowenig die Gleichwertigkeit der Vorstufen von Erythroblasten (Hämoblasten) mit den ihnen gleichenden reifen Lymphozyten. Es stehe einzig fest, daß embryonal hämoglobinhaltige Zellen aus Vorstufen entstehen, die den späteren Lymphozyten morphologisch gleichen, ich füge aber zu, auch nur bei oberflächlicher Prüfung.

„Nennen wie diese hämoglobinfreien Zellen Lymphozyten, so müssen wir annehmen, daß sich die Lymphozyten in Erythroblasten umwandeln. Diese Namengebung führt zu einem Schluß, der nicht auf einwandfreien Prämissen, sondern auf eine willkürliche Annahme sich gründet.“

Es sind das dieselben Bedenken und Überlegungen, die von den Forschern dualistischer Richtung seit langer Zeit immer und immer wieder gegen eine derart weitgehende, vollkommen willkürliche und meines Erachtens ganz irrige Begriffsfassung des Wortes Lymphozyt vorgebracht werden. Diese Begriffsverschiebung öffnet haltlosen Theorien Tür und Tor und baut ein haltloses Fundament.

Genau wie früher unter dem Begriff Leukozyt nach dem bekannten Worte Rindfleischs (Leukozyt ist eine Art Omnibus, in dem alles mögliche mitfährt) die heterogensten Zellen kritiklos zusammengefaßt worden sind, so steht es heute mit der Begriffsfassung „Lymphozyt“ vieler Autoren.

Gehen wir auf die früheren Vorstellungen der Forscher in diesen Fragen zurück, so hatten viele eine Genese der Erythroblasten aus Lymphozyten im engeren Sinne des Wortes angenommen. Selbst Koelliker, der ja die embryonale Blutbildung entdeckt hat, hielt den Ursprung der R. aus Lymphkörperchen für sicher, und in den späteren Auflagen seines Lehrbuches war für ihn die embryonale Leber nur der Ort, wo die aus der Milz stammenden Leukozyten in Erythroblasten umgewandelt wurden. Zweifellos beherrschte ihn dieser Gedanke der Abstammung aus Lymphkörperchen deshalb so stark, weil das postfötale Organ der R.-Bildung damals noch gar nicht bekannt war, und jene Zeit keinen anderen Modus der Erythropoese beim Erwachsenen sich denken konnte als aus Lymphzellen. So mußte die Analogie auch für embryonale Verhältnisse durchgeführt werden. Die Koellikersche Erklärung der Genese ist aber für die Embryonalzeit un-

haltbar, seitdem ich beim Embryo von 2,7 cm eine mächtige Erythropoese und Leukopoese der embryonalen Leber vor jeder Spur einer Milzanlage bewiesen habe, und für die postfötale Zeit ist sie mit der Entdeckung des Knochenmarkes als dem Orte der dauernden Erythropoese auch hinfällig geworden. So traten denn auch bald Neumann und Bizzozero mit aller Entschiedenheit gegen jede Ableitung der R. aus Leukozyten auf und verwiesen auf das massenhafte Vorkommen der Erythroblastenmitosen, die vollständig für jede Vermehrung ausreichen.

Diese Ansicht hat später die Billigung einer sehr großen Zahl von Autoren gefunden. Allein darüber kann man nicht hinwegkommen, daß embryonal zwei verschiedene Formen von Erythroblasten existieren, die nicht auseinander durch Mitose hervorgehen, weil sie besonders im Kern zu verschieden gebaut sind und keine sicheren Zwischenstadien zeigen. So muß man embryonal doch auf Vorstufen zurückgreifen, und was embryonal vorkommen kann, das könnte beim Auftauchen sehr ähnlicher Zellen unter pathologischen Verhältnissen postembryonal auch wieder in Betracht kommen.

Alle Befunde lassen sich meiner Ansicht nach nur so deuten, daß *embryonale* oder *indifferent gebliebene Mesenchymzellen*, besonders solche in der Nähe der Gefäße, allein imstande sind, *Erythroblasten zu bilden;* nie aber können andere Zellen irgendwelcher Art kernhaltige rote Zellen erzeugen.

Eine gewisse Schwierigkeit für die Erklärung bieten jene Befunde, bei denen in verkalkten Kehlkopfknorpeln, in der Falx cerebri, in verkalkter Niere nach Gefäßligatur usw. eigentliches Knochenmark entdeckt worden ist. Da hat man vielfach an Entstehung dieser Erythroblasten aus Blutlymphozyten gedacht, und so hat denn auch Neumann (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **119**) in bedauerlicher Inkonsequenz seines prinzipiellen Standpunktes für diese Fälle eine Ausnahme des Gesetzes zugegeben. Ebenso verteidigt Maximow für die extramedulläre Bildung die Abstammung aus gewöhnlichen Blutlymphozyten. Hierzu muß ich bemerken, daß eine Ableitung dieses späteren Markes aus Blutlymphozyten undenkbar ist. Es bleibt beim heutigen Stand unseres Wissens nur die — übrigens schon von Neumann angedeutete — Wahrscheinlichkeitsannahme, daß bei der Entstehung dieses Knochenmarkes die eindringende Periostknospe mit ihrem jungen und quasi embryonalen Gewebe ebenso wie bei der embryonalen Anlage des Knochenmarkes imstande ist, ein eigentliches Knochenmark zu bilden (s. eingehend später: myeloische Metaplasie).

Französische Autoren leiteten nach Ranvier die embryonalen R. von besonderen Zellen ab, den „cellules vasoformatives". Sie hätten dann also eine extrakapilläre, und zwar eine intrazelluläre Genese (so Ranvier, Minot, Schäfer, Nikolaides usw.). Schon 1881 erklärte Neumann so gedeutete Bilder für Phagozyten mit R. Meines Erachtens kann heute kein Zweifel darüber bestehen, daß die Ranviersche Erklärung der Entstehung embryonaler Erythrozyten aufgegeben werden muß. — Über einige ältere, überwundene Vorstellungen der Erythropoese s. 2. Aufl.

Literatur über Embryologie der Erythrozyten und Leukozyten.

* Befunde beim Menschen.

*Askanazy, Münch. med. Wochenschr. 1904; Verhandl. d. 76. Naturf.-Vers. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**. — Bezançon et Labbé, S. 257. — Bizzozero u. Torre, Zentralbl. d. med. Wiss. 1882; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **95**; Atti de scienze med. **4**. — Bizzozero, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **95**; Zentralbl. d. med. Wiss. 1880. — *Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Ciaccio, Pathologica **3**. 1911; Fol. haematol. **15**, 391. 1913. — Dantschakoff, Arch. f. mikr. Anat. **73**. 1908; **74**. 1909 (Knochenmarkentw. Vögel); Verhandl. d. Anat. Ges., Berlin 1908, S. 72 u. Brüssel 1910, S. 70 u. Anat. Anz., Erg.-Bd. **37** (Reptilien); Fol. haematol., Suppl. **4**, 157; Anat. Hefte **37**; Arch. f. mikr. Anat. **87**. 1916. — Disse, Ergebn. d. Anat. u. Entw. **5**. 1895. Lit.! — *Dominici, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1899. — Drzewina, Arch. d'anat. micr. **13**. 1912 (Fische). — *Dunn, Journ. of pathol. and bacteriol. **15**. 1910. — Engel, *Dtsch. med. Wochenschr. 1899; Münch. med. Wochenschr. 1900; *Kongr. f. inn. Med. 1898; Cpt. rend. d. 13. intern. Kongr. 1900; *Verein f. inn. Med., Berlin 1898 u. 1906; Dtsch. med. Wochenschr. 1899, V.-B.; *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**; Arch. f. mikr. Anat. 1893, 1894, 1895, 1899; **53** u. **54**. 1915; **86**. — *Erdmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. 1902. — Fahrner, Inaug.-Diss. Zürich 1845. — Ferrata, Fol. clin. **2**. 1909. — *Fischer, S. 258. — Foà, Atti de scienze med. **5**. 1882. — Foà u. Salvioli, Zentralbl. d. med. Wiss. 1880; Atti de scienze med. **4**. — Fränkel, Fol. haematol. A. **17**. 1913 (Frosch). — Goodall, Journ. of pathol. a. bacteriol. **12**. 1903 (Schafembryonen). — *Grüneberg, Med. nat. Arch. 1908. — Haff, Inaug.-Diss. München 1914. — *Hammar, Anat. Anz. 1905, Nr. 1. — *Hayem, S. 258. — Helber, Dtsch. Arch. f.

klin. Med. 82. 1904. — Heinz, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 29; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 168. — Howell, Journ. of morphol. 1891. — Israel u. Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 143. 1896. — Janosik, Bibliogr. anat. Nancy 10. 1902. — Jolly, Arch. de anat. micr. 9. 1907; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1901, 1905, 1906. — Jolly et Acunna, Arch. de anat. micr. 7. 1905. — Jolly et Rosello, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1909, 9. I. —*Jordan, Anat. Anz. 37. 1910. — Jost, Arch. f. mikr. Anat. 61. —*Kimla, Wien. med. Wochenschr. 1905. —*Koelliker, Zeitschr. f. rat. Med. 1846; Handb. d. Gewebelehre (verschiedene Auflagen). — König, Fol. haematol. A. 9, 278. — Kollmann, Inaug.-Diss. Paris 1908. (Evertebraten.) — *Kontorowitsch, Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35—37 u. Inaug.-Diss. Zürich 1908. — Kuborn, Anat. Anz. 1900. — Lang, Jenenser Zeitschr. f. Naturw. 38. 1903. — *Lifschitz, Inaug.-Diss. Zürich 1906. (Embryonale Milz.) —*Lobenhoffer, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 43. 1908. — Löwit, Arch. f. mikr. Anat. 38. 1891 u. Sitzungsber. d. kais. Akad.; Studien z. Physiol. u. Pathol. d. Blutes. Jena 1902; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 42. 1907. — *Luzet, Thèse. Paris 1891; Arch. de méd. gén. 1891. — Marcinowski, Inaug.-Diss. Zürich 1906. — Maximow, Arch. f. mikr. Anat. 73 u. 74. 1909; 76. 1910; Verhandl. d. Anat. Ges. 1908, 1910; Ziegl. Zentralbl. 20, Nr. 18. 1909. — Melissenos, Anat. Anz. 15. 1899. — Meves, Arch. f. mikr. Anat. 72. 1911. — Minot, Keibels Handb. d. Entw.-G. 2. 1911. — Mollier, Arch. f. mikr. Anat. 74. 1909. — Müller, H. F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. 51. Lit.! — Naegeli, Fol. haematol. 5, 525. 1908; *Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. — *Nattan-Larier, Thèse. Paris 1901. — *Neumann, Arch. d. Heilk. 1874; Zeitschr. f. klin. Med. 1881; Arch. f. mikr. Anat. 85. 1914. — Oppel, Ziegl. Zentralbl. 3. 1892. Lit.! — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 145 u. 151; Inaug.-Diss. Berlin 1895. — Retterer, Cpt. rend. de la soc. de biol., Vol. jub. 1899; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1901. — Rieux, Fol. haematol. A. 10, 1. —*Rinne, Inaug.-Diss. Göttingen 1913. — Rückert u. Mollier, Handb. vergl. Entw. Jena 1906. — Sabin, Johns Hopk. Hosp. Bull. 32, 314, 1921. — *Sabrazès et Muratet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 54 u. Fol. haematol. 12, 177. — Sassuchin, Inaug.-Diss. Petersburg 1899. — *Saxer, Anat. Anz. 1895; Ziegl. Zentralbl. 1896. — *Schmidt, M. B., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 11. 1892. — *Schridde, Naturf.-Vers., Köln 1908 u. Ziegl. Zentralbl. 19. 1908; 20, Nr. 18. 1909; Zeitschr. f. wiss. Mikr. 27. 1910; Dtsch. Pathol. Ges. Dresden 1907 u. Fol. haematol., Suppl. 1907, S. 157; Anat. Anz. 1912, S. 514. — Schtschukin, Fol. haematol. 1, 712. — Spuhler, Arch. f. mikr. Anat. 40. 1892. — Van der Stricht, Nach Bezançon et Labbé, Ann. de la soc. méd Gand 1892; *Arch. de biol. 12. 1892; Cpt. rend. de la soc. de biol. 47. 1895. — Viana, Fol. haematol. 9, 7. —*Wain, Inaug.-Diss. Zürich 1906. Embryonale Leber. — Weidenreich, S. 258. — Wenzlaff, Arch.f. mikr. Anat. 77. 1911. (Vögel.) — Wersberg, Fol. haematol. A. 10, 371.

II. Pathologische Verhältnisse.

Pathologische Verhältnisse bedingen enorme und klinisch wie diagnostisch höchst bedeutsame Abweichungen, die vor allem die Zahl der R., den Gehalt an Hämoglobin, den Färbeindex, die Form, die Größe und die Tinktionsverhältnisse berühren. Diese Veränderungen können sowohl degenerative wie regenerative sein, ja zweifellos kann ganz dieselbe Erscheinung bei beiden Prozessen vorkommen. Nur eine lange und von großer Kritik begleitete klinische Erfahrung und das Experiment, das ja zur Entscheidung biologischer Fragen in erster Linie berufen ist, vermögen hier eine Lösung durchzuführen.

Abnorme Werte der R. in der Raumeinheit.

Abnorm hohe Zahlen kommen zustande (s. auch Polyglobulien).

1. Durch Eindickung des Gesamtblutes, so bei langdauernder ungenügender Wasserzufuhr (Durst, Hunger ohne reichliche Wasseraufnahme, starke Schweiße, Stenosen des Ösophagus [vgl. Carc. oesophagi gegenüber Carc. ventriculi]).

2. Starke Flüssigkeitsverluste (schwere Durchfälle, Cholera, Magensaftfluß, Tetanie, akutes angioneurotisches Ödem, Lungenödem usw.) bedingen eine ungewöhnlich intensive Plasmaabgabe des Blutes an die Gewebe und daher eine Bluteindickung.

3. Auch für bedeutende und länger dauernde Konstriktion der Vasomotoren wird erhebliche Erhöhung der R.-Zahl behauptet.

4. Die chronische Dyspnöe jeden Ursprungs (besonders bei Insuffic. myocardii) führt zur R.-Zunahme in der Raumeinheit wegen Mangel an Sauerstoff. Aus gleichem Grunde sind auch bei kongenitalen Herzfehlern beträchtliche Erhöhungen der R. sehr häufig.

5. Die sehr bekannte Erhöhung der R. mit steigender Meereshöhe (Hochgebirge, Ballonfahrt), anfänglich durch Plasmaabgabe des Blutes an die Gewebe bedingt, ist später jedoch wahre, jedoch bescheidene Neubildung.

6. Die Krankheit Polyzythämie mit intensiver R.-Neubildung.

7. Bei Heilung schwerer Anämie zeigt sich öfters ein Stadium der Überkorrektur nach dem Weigertschen biologischen Gesetze. So kann geheilte Chlorose eine Zeitlang 6,0 Millionen R. aufweisen, ebenso sekundäre Anämie vor der Heilung, ja selbst Leukämie bei starker Röntgenremission.

Abnorm niedrige Werte der roten Blutzellen müssen entstehen:

1. Bei *ungenügender Neubildung* in den Blutbildungsstätten des Knochenmarks. Dies ist der Fall unter dem schädigenden, zu Knochenmarksinsuffizienz führenden Einfluß der Toxine aller Infektionskrankheiten und der malignen Tumoren, z. B. bei Karzinom. Hier entstehen oft Werte von 2—1 Millionen R. Ähnlich steht es bei ungenügender Ernährung und Blutzirkulation des Knochenmarks (Nekrosen), bei Tumoren des Knochenmarks, bei eigentlichen Blut- oder richtiger gesagt Knochenmarkskrankheiten wie die perniziöse Anämie, hier häufig bis 1000000 und 500000, ja bis 139000 (eigene Beobachtung).

2. Bei *abnorm starkem Zerfall* der Erythrozyten in den Organen oder in der Gefäßbahn, ganz besonders unter dem Einfluß von eigentlichen Blutkörperchengiften (Kal. chloric. Pyrodin, Pyrogallol usw.) und bei hämolytischen Anämien. Man kann als sicher annehmen, daß alle das Knochenmark in seiner Funktion schädigenden Gifte und Toxine (Knochenmarksgifte) auch die Zellen der Zirkulation schädigen und diese besonders auch deshalb leicht zum Untergange führen, weil unter dem Einfluß des Giftes schon im Knochenmark nicht ganz vollwertige, leichter lädierbare Elemente erzeugt worden sind.

3. Nach *Blutverlusten*, aber nicht sofort, sondern erst in denjenigen Stadien, in denen durch Plasmaaufnahme aus den Geweben (oder durch intravenöse und subkutane Injektionen) die Gesamtblutmenge wieder im Steigen begriffen ist (s. später die posthämorrhagische Anämie). So sind nach schweren Magenblutungen enorm niedrige Erythrozytenwerte vorhanden.

4. Bei Verdünnung des Blutes der Zirkulation infolge von Vasomotorenlähmung (Übertritt von Gewebsplasma ins Blut wegen der Erweiterung der Blutbahn), so in den ersten Stadien der Herzmuskelinsuffizienz, bei den Vasomotorenlähmungen der Infektionskrankheiten, bei Medikamenten, die Gefäße entspannen (Chloralhydrat, Amylnitrit usw.). Diese Verdünnung ist aber nicht allgemein anerkannt und bedarf der Nachprüfung.

Die Zunahme des Hb.-Gehaltes über 100% ist fast (Ausnahme perniziöse Anämie) stets an die parallele Vermehrung der Erythrozyten geknüpft.

Abnahme des Hämoglobingehaltes. Oligochromämie.

Die Abnahme der R. bedingt (fast) stets auch eine Erniedrigung des Hb.-Wertes, da ja die Erythrozyten die Hämoglobinträger sind. So trifft man niedrige Hb.-Zahlen bei allen Affektionen mit R.-Reduktion an nach Überstehen von Infektionskrankheiten, bei Karzinomen (z. B. 20% und niedriger), bei perniziöser Anämie (oft bis 30%, 20% und tiefer bis 8% [eig. Beob.]), bei Blutgiften, nach Blutverlusten usw. Aber auch bei normaler oder fast normaler Zahl der R. in der Raumeinheit kann ein ganz beträchtliches Hb.-Defizit vorhanden sein. Das reinste Beispiel hierfür ist die Chlorose, bei der oft neben

normalen R.-Werten nur 60—40% Hb. wahrgenommen werden kann. Identische Verhältnisse zeigen viele sog. sekundäre Anämien, Ulcus ventriculi, Tuberkulose usw. — In solchen Fällen liegt stets eine Insuffizienz der R.-Bildung in dem Sinne vor, daß rote Blutkörperchen mit von vornherein zu wenig Hb. in die Zirkulation gelangen. Es handelt sich also dann um eine Anämie mit Veränderung des Färbeindex.

Färbeindex. Hämoglobinwert (Sahli) F.-I.

Als Färbeindex bezeichnet man den durchschnittlichen Hb.-Gehalt des einzelnen roten Blutkörperchens. Er ist normal (= 1,0), wenn R.-Zahl und Hb.-Gehalt in der Raumeinheit parallel gehen, wenn also z. B. auf 5 Millionen R. 100% Hb. kommen oder auf 2 Millionen R. 40% Hb. Man berechnet den F.-I. nach der Formel

$$\text{F.-I.} = \frac{\text{gefundener korrig. Hb.-Wert}}{\text{normaler korrig. Hb.-Wert}} : \frac{\text{gefundener R.-Wert}}{\text{normaler R.-Wert}}.$$

Zur Vereinfachung teilt man die gefundene Hb.-Zahl durch die verdoppelte R.-Zahl (ausgedrückt in Millionen R.) vervielfacht mit 10.

Dieser niedrige Gehalt an Blutfarbstoff ist an gefärbten wie ungefärbten Präparaten[1]) leicht zu erkennen an der Blässe und der stark ausgeprägten Delle der Zellen.

Der Färbeindex sinkt, wenn die Verminderung stärker das Hb. betrifft, z. B. Carcinoma ventriculi R. 3,5, Hb. 40. Die Erythrozyten sinken hier auf $^{7}/_{10}$, das Hb. auf $^{4}/_{10}$, der F.-I. ist = 0,57.

Weit seltener ist die Erhöhung des F.-I. Beispiel: Perniziöse Anämie Hb. 17%, R. 525 000, also F.-I. = 1,6.

Auch hier ist den ungefärbten und gefärbten Präparaten sofort der ungewöhnlich starke Hb.-Farbenton (Hyperchromie) und die wenig ausgebildete Delle zu entnehmen, und gewöhnlich überschreitet die Größe der meisten R. die Norm. Das abnormal plastische Hervortreten der R. fällt auch bei der Kammerzählung auf.

Es muß besonders betont werden, daß der berechnete F.-I. vollständig unabhängig ist von allen Schwankungen der Gesamtblutmenge, von vasomotorischen Einflüssen, Quellungen der R. und ähnlichen Momenten, welche das Blut verdünnen oder eindicken. Es kann durch größere Plasmaaufnahme wohl der Hb.-Gehalt und die R.-Menge in der Raumeinheit sich ändern, nicht aber das Verhältnis zwischen Hb. : R., solange wenigstens die Erythrozyten nicht Hb. an das Blutplasma abgeben.

Der F.-I. verrät uns die Blutbildung im Knochenmark und enthüllt die drei möglichen Modalitäten der Hb.-Bildung:

I. Typus: normaler Hb.-Gehalt des einzelnen R. F.-I. = 1,0.

II. Typus: abnorm niedriger Hb.-Gehalt. F.-I. = unter 1,0, hierher Chlorose, Karzinom-, Nephritis-, Ulkus-, Blutungsanämie.

III. Typus: abnorm hoher Hb.-Gehalt. F.-I. = 1,3 und höher; embryonales Blut, perniziöse Anämie, gewisse Kinderanämien, hämolytische Anämie mit oder ohne Ikterus, Cirrhosis hepatitis öfters, ebenso Hypothyreosen, ferner bei Knochenmarkskarzinosis und Blutgiftanämien, dann bei lymphatischer Leukämie so gut wie regelmäßig, endlich selbst bei geheilten Chlorosen (1,1 und 1,2, ja bis 1,3 recht häufig [eig. Beob.]), während bei bloßer Remission der F.-I. unter 1,0 bleibt.

Es ist also erhöhter F.-I. noch kein Beweis für Megalozyten und kommt auch ohne solche vor.

---

[1]) Niemals darf man an zu dünnen Ausstrichpräparaten, in denen die R. gequetscht sind und nirgends mehr eine Delle erkennen lassen, den F.-I. beurteilen. Man soll nur solche Stellen benützen, in denen alle R. gut dargestellt sind und Dellen aufweisen und Verzerrung und Quetschung ausgeschlossen sind. In schwierigen Fällen müssen mehrere Präparate und verschieden dünne Ausstrichstellen verglichen werden.

Auch in einigen Fällen von Nervosität ist erhöhter F.-I. nachgewiesen: Gött, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2294. — Brettschneider, Ibid. 1907, Nr. 32. Dann bei Brechdurchfall: Neubauer u. Stäubli, Münch. med. Wochenschr. 1906. Fälle, in denen die Genese des hohen F.-I. nicht klar liegt.

Alle ungeklärten und zweifelhaften Beobachtungen sollten durch die Ermittlung der Volumenprozente der R. und der R.-Größe genauer geprüft werden, denn die Erhöhung der F.-I. ist an größeres Zellvolumen gebunden.

Bei aplastischer Anämie mit Fettmark können doch im Blute hoher F.-I. und hyperchrome R. gefunden werden. So zeigte mein Fall aplastischer Botriocephalusanämie mit reichlich Fettmark neben rotem Mark in den Rippen ganz ausgesprochene Megaloblasten- und Megalozytenbildung in dem vorhandenen roten Mark (Tafelabbildung 3. Aufl. Taf. II, Abb. 4), das also vollständig umgewandelt war, und mithin mußte der Blutbefund doch aus dem Knochenmark erklärt werden.

Es sollte überhaupt bei Fettmark der Röhrenknochen das Mark der kurzen Knochen genau untersucht werden, da doch dieses die Blutbildung besorgt und sehr wohl wie hier schwer verändert sein kann.

Die Pappenheimsche Auffassung, daß der abnorme Hb.-Gehalt nur ein scheinbarer und durch in der Blutbahn toxisch verändertes Hb. entstanden sei, ist nie anerkannt worden und heute aufgegeben. Den besten Gegenbeweis liefert unser Nachweis, daß bei perniziöser Anämie F.-I. und R.-Volumen parallel gehen.

Das gar nicht seltene Vorkommen leicht erhöhter Färbeindizes zeigt, daß unter bestimmten Umständen das Knochenmark größere und vollwertigere Erythrozyten bilden kann. Dies tritt stets nur bei *energischer Regeneration* ein. Am ausgesprochensten ist das der Fall beim Auftreten der frühembryonalen Blutbildung (Embryo, perniziöse Anämie), weit mäßiger, aber gewöhnlich auch recht deutlich, bei starken Anklängen an spätembryonalen Typus der Blutbildung, wobei dann myeloische Metaplasie in Milz und Leber regelmäßig auftritt. So vor allem bei Kinderanämien, bei Blutgiften und starkem R.-Zerfall (Ikterus, hämolytische Anämie, Leberzirrhose).

Voraussetzung ist die Möglichkeit des Organismus, von den Bausteinen des Hb. leicht Gebrauch zu machen. Das ist gerade bei Blutzerfall im allgemeinen besonders stark der Fall (Hämosiderosis). Fehlt aber dieses Material, z. B. Eisen, so können hämoglobinarme und blasse Megalozyten entstehen (eigene Beobachtung). Wie sehr die Bildung großer hämoglobinreicher Zellen regenerativen Charakter trägt, zeigt vor allem das Beispiel der Chlorose, wo beim Ausgleich der Anämie der Körper von einem Extrem ins andere fällt und aus der früheren Insuffizienz der Erythrozytenbildung in eine abnorme Überschußbildung hineinkommt (Weigertsches Gesetz), hier also nicht nur mit den absoluten Zahlen, sondern auch in bezug auf die Zellgröße.

Hämoglobinfüllung der Zellen.

Ähnlich, wie die Beziehung von Hämoglobin zur Zahl der R. einen wertvollen Index (F.-I.) für den Färbewert der Zelle abgibt, läßt die Relation von Hämoglobin zum Volumen der R. in der Blutflüssigkeit einen Anhaltspunkt auf die Hämoglobinfüllung oder Dichte in der Zelle gewinnen (Alder, Schweiz. med. Wochenschr. 12. 1918).

$$\frac{\text{Hb-\%}}{\text{Vol.-\%}} = \text{Sättigungsindex oder Füllungskoeffizient oder } \textit{Hb.-Füllung.}$$

Beim Normalen (Hb. 100%, R.-Vol. 44%) erhält man 100 : 44 = *2,27*. (Wegen Fehlern in den Bestimmungen Schwankungen [2,2—2,4].) Dieser Wert wird mit größter Zähigkeit beibehalten, ein Beweis, daß die Hämoglobinfüllung eine gleiche, maximale ist. Eine Erhöhung fehlt stets; es ist also nicht möglich, daß die Zellen mehr Hämoglobin aufnehmen, als dem vor handenen Zellraume entspricht. Umgekehrt kommt es vor, daß bei schweren

Anämien das Blutkörperchenvolumen nicht genügend mit Hb. ausgestattet werden kann. Unter diesen Umständen sinkt die Hb.-Füllung. Z. B. ergab eine schwere Chlorose bei Hb. 49%, R. 4 176 000, R.-Volumen 29% den Wert 1,70. Bei perniziöser Anämie wird der normale Sättigungsindex nicht überschritten; er ist 2,3, ebenso haben viele sekundären Anämien genügende Füllung, andere aber starke Erniedrigung.

In ähnlicher Weise, wie wir die Hb.-Füllung oder -dichte auf das Volumen berechnen, ermittelt Bürker (Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 571) den mittleren Hb.-Gehalt eines Erythrozyten, berechnet auf die Oberfläche. Normal trifft er dafür 10^{-12} g.

Bei den Tieren schwankt dieser Wert. Das Pferd hat 18, Rinder 19, Kaninchen 20, der Hund 24, die Henne 35, der Hahn 38, Tauben 43^{-12} g.

Je schwerer die Zellen sind, desto niedriger pflegt die Konzentration des Plasmas zu sein; dasselbe treffen wir später bei der Polyglobulie.

Auf die Größeneinheit berechnet (1 μ^2) fallen aber bei allen Tieren und beim Menschen annähernd die gleichen Hb.-Mengen (Bürker).

Größen- und Gehaltsveränderungen der Erythrozyten.

I. Anisozytose.

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. II, Zellen 26—29; XVII, XVIII, XIX—XXIII.*

Im normalen Blut fehlen erhebliche Größendifferenzen zwischen den einzelnen roten Blutkörperchen (Anisozytose), wohl aber sind sie bei Krankheiten häufig. Nach der Größe unterscheidet man Mikrozyten[1]), Normozyten, Makro- und Megalozyten. Bei allen sog. sekundären Anämien (Tumoren, Nephritis, Blutungen usw.) und bei der Chlorose ist die Mikrozytenbildung unverkennbar, während die Megalozytose eine der wichtigsten Eigenarten der perniziösen Anämie darstellt und ihre physiologische Analogie in der Blutbildung des Embryos findet.

Die Mikrozyten.

Hier möchte ich zwei Zustände scharf trennen, nämlich:

1. *Schizozyten*, ganz abnorm kleine und gewöhnlich auch in der Form ganz unregelmäßig gestaltete Zellen mit 2—3 μ Durchmesser, und

2. *eigentliche Mikrozyten*, mäßig kleinere R. als der Norm entspricht, indem eine große Anzahl der Zellen nur 4—6 μ aufweist. Kombinationen und Zwischenformen gibt es naturgemäß viele.

Die abnorm kleinen und mißgestalteten Schizozyten (Ehrlich) entsprechen wohl im allgemeinen Abschnürungsvorgängen an Blutkörperchen, die schon von Ursprung an so minderwertig sind, daß Abschnürung leicht eintreten kann. Das Auftauchen von Schizozyten entspricht deshalb der Mitwirkung eines degenerativen Faktors, schließt aber das Bestehen starker Regeneration nicht aus. Wenn gegen diese Auffassung gesagt wird, daß Schizozyten bei Erlahmen der Regeneration fehlen und nur bei stärkerer Neubildung vorkommen, so ließe sich das erklären mit der Annahme, daß die jetzt stärker einsetzende Neubildung anfänglich besonders wenig widerstandsfähige Zellen erzeugt. Es

---

[1]) Einige Angaben der Literatur über Mikrozythämie (Masius u. Vanlair, Bull. de l'acad. méd. de Belgique 1871; Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1877; Lepine et Germont, Gaz. méd. de Paris 1877) beruhen auf Artefakten (schlechtes Ausbreiten der R. und daher Schrumpfung), s. aber Kapitel hämolytische Anämie.

kommt mir ganz unwahrscheinlich vor, daß schon im Knochenmark so winzige Blutkörperchen gebildet werden.

Anders verhält es sich mit den *eigentlichen Mikrozyten*. Sie sind die ersten oder letzten Anzeichen einer *Knochenmarksinsuffizienz* und dafür das feinste Reagens. Mithin ist die Beachtung dieser Veränderung von hohem biologischen Interesse.

So sehe ich bei vorher ganz Gesunden mit tadellos gleichmäßigen R. nach einfachem Nasenbluten, nach Überstehen einer leichten Halsentzündung, nach Kieferhöhleneiterung ohne Allgemeinsymptome usw. diese mäßig verkleinerten R. in bedeutender Zahl auftreten, ohne daß Hb.- und R.-Werte sich mehr als physiologischen Schwankungen entspricht geändert hätten.

Eine eben völlig ausgeheilte Chlorose, die ein ganz normales Blutbild geboten hatte, zeigte mit Eintreten des Frühjahrs mit den ersten Beschwerden und einer Hb.-Abnahme von nur 10% eine vorher gänzlich fehlende Mikrozytose, und eine unter Eisenbehandlung in bezug auf R. und Hb. ganz normal gewordene Bleichsucht verrät oft die nicht völlig intakte Funktion des Markes immer noch und einzig und allein durch eine erhebliche Zahl von Mikrozyten mäßigen Grades. Dabei fehlt unter all diesen Umständen eine Blässe der etwas zu kleinen Zellen.

Diese reine Mikrozytose ist nicht allein ein Zeichen der Einwirkung eines schädlichen, z. B. toxischen Momentes; sie kann sehr wohl auch verraten, daß nach Wegfall jeder Schädlichkeit das Mark in überstürzter Weise den früheren R.-Ausfall zu decken sucht und zunächst noch etwas minderwertige R. entstehen läßt. Regelmäßig tritt dieser Vorgang ein, wenn eine Chlorose klinisch geheilt ist, aber noch in der Hb.-Bildung (z. B. 100% Hb.) relativ zurückbleibt gegenüber der R.-Zahl, die jetzt oft 6,0 Mill. erreicht hat. Hämatologisch ist jetzt trotz der hohen Werte die Heilung noch nicht ganz erreicht.

Eine Sonderstellung nehmen ferner ein die außerordentlich ausgeprägten, dabei nicht blassen Mikrozyten bei hämolytischer Anämie (Taf. XXIII). Auch hier besteht fraglos eine ganz besondere Funktionsstörung im Knochenmark (s. hämolytische Anämie).

Bei den abnorm großen roten Zellen sind drei Formen und drei Entstehungsarten aufs schärfste auseinanderzuhalten.

a) Makrozyten (Naegeli).

Abbildungen und Erklärungen } *Taf. II, Zellen 14 und 15 mit Ringkörpern; Taf. XVI, XX, XXI, XXII unten, XXIII.*

Hier handelt es sich um jugendliche und größere Zellen als in reifen Stadien. Besonders oft sind diese Elemente dann polychromatisch und enthalten Reste von Kernen, z. B. Reste von Jollykörpern, besonders Chromatinstäubchen. Gleichzeitige basophile Punktierung ist auch häufig, wohl immer aber vital basophile Substanz nachweisbar.

Makrozyten entstehen bei starken Reizen an die Blutbildung und bei einer gewissen Suffizienz der Erythropoese. Daß Makrozyten gelegentlich arm an Hb. sein können, beruht wohl auf einer Dissonanz in der Bildungsanlage und dem zur Verfügung stehenden Baumaterial für Hb.

Wenn Makrozyten polychromatisch gefärbt sind, so kann man ihren Reichtum an Hb. nicht beurteilen. Sicher gibt es hämoglobinreiche und hämoglobinarme Makrozyten. Meist liegt die erste Form vor, wie die Ermittlung des Färbeindex und der Hb.-Fällung beweist.

b) Megalozyten (Ehrlich).

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. II, Zelle 26; Taf. XVII, XVIII, XIX.*

Durchaus wesensverschieden von den Makrozyten sind die Megalozyten, die als abnorm große und reife Elemente im Knochenmark pathologisch oder embryonal gebildet werden, die in bezug auf Hb.-Gehalt wie auch in ihrem

ganzen übrigen chemischen Aufbau beträchtlich die Normozyten überragen und *morphologische wie funktionelle Riesen* darstellen. Der starke Hämoglobinfarbenton und die geringe Deutlichkeit der Delle, das plastische Hervortreten in der Zählkammer, charakterisieren diese Zellen als primär abnorm große Bildungen.

Durch unsere Untersuchungen über die Volumengröße der R. hat sich gezeigt, daß Hb.-Gehalt, R.-Volumen und Färbeindex im allgemeinen parallel gehen. Die starke Färbung der Megalozyten rührt von dem großen Volumen der Zellen her und also von ihrem primär veränderten Bau. Im gleichen Sinn spricht der Nachweis, daß bei Megalozytose auf das einzelne rote Blutkörperchen mehr Eiweiß und mehr Stickstoff fällt (Jaksch).

Die Megalozyten entstammen den Megaloblasten und zeigen daher gleiches Vorkommen. Mit aller Entschiedenheit bin ich immer der oft geäußerten Ansicht entgegengetreten, daß der megaloblastische Typus sich einstelle, wenn die Anforderungen aufs höchste steigen. Diese Art der Blutbildung ist nicht von der Schwere, sondern von dem Wesen und Charakter der Anämie abhängig.

So sieht man die extremsten sekundären Anämien, besonders bei Karzinom, ohne den geringsten Anklang an Megalozytenbildung, und andererseits die weitgehenden Remissionen perniziöser Anämie mit dem ausgeprägtesten Typus dieser abnormen Regeneration.

Perniziöse Anämie:

22. I. 1910 Hb. 42%, R. 1,267, F.-I. 1,7, L. 2680; $\eta = 2{,}4$; $\eta_1 = 1{,}65$.
16. III. 1910 Hb. 100%! R. 3,18 , F.-I. 1,6, L. 4720; $\eta = 4{,}0$; $\eta_1 = 1{,}7$.

Hier war eine weitgehende Besserung durch die megalozytische Regeneration (von Degeneration in einem solchen Falle zu sprechen, wäre offenkundig widersinnig!) eingetreten, konnte aber nicht dauernde klinische Heilung bringen, eben weil keine normale, sondern eine pathologische Blutneubildung eingetreten war.

Vorübergehend ist eine derartige Reaktion zweckmäßig, nicht aber auf die Dauer, da die Krankheit keineswegs gewichen ist und nur durch intensivste Reaktion des Knochenmarkes die Anämie nahezu behoben erscheint. Alle derartigen Remissionen werden über kurz oder lang von Rückfällen unterbrochen.

Ebenso konnte ich in meiner Arbeit über Frühstadien der perniziösen Anämie (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 221. 1917) die ausgesprochene Megalozytenbildung schon bei 92—100% Hb. feststellen, wenn die Leute sich noch vollständig wohl und unvermindert leistungsfähig gefühlt hatten.

In zahlreichen Arbeiten hat Pappenheim die hyperchrome Megalozytenbildung als degenerative Erscheinung erklärt, und zwar als Hb.-Degeneration, ähnlich einer Vorstufe der Methämoglobinbildung. Die an sich sehr interessante Hypothese ist jedoch aus folgenden Gründen abzulehnen.

Das embryonale Blut zeigt oft enorme hyperchrome R., z. B. in jenen Stadien, in denen beim Kaninchen nur noch wenige ausgereifte orthochrome Erythroblasten und R. der ersten Generation erhalten geblieben sind, die man gerade an ihrer ganz aufdringlichen Färbbarkeit neben ihrer Größe erkennt. An Degeneration ist dabei niemals zu denken. Hayem und Erich Mayer haben schon den hohen F.-I. des embryonalen Blutes ermittelt.

Die hyperchromen R. der perniziösen Anämie zeigen parallele Sauerstoffbindungsfähigkeit, wie überhaupt verschiedene Hb.-Arten nicht bekannt sind. Kleine Differenzen zwischen Hämometer- und O_2-Kapazitätswerten scheinen mir durch das stark gefärbte Serum erklärt. Ferner steigt der Färbeindex nur parallel mit dem Volumen der Zellen, wodurch überzeugend die Hyperchromie widerlegt ist.

Nur durch völlig funktionstüchtiges Hb. ohne jede Degeneration des Farbstoffes läßt sich erklären, daß die Patienten mit enorm niedrigen Hb.- und R.-Werten jahrelang arbeitsfähig sind (s. ein derartiges Beispiel im Kapitel „Perniziöse Anämie“).

Für den regenerativen Charakter der Megalozyten sprechen ferner die oben erwähnten Remissionen mit megalozytischem Verhalten bis auf 100% Hb. und klinisch völligem Wohlbefinden.

Interessant ist meine Beobachtung (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 239. 1917), daß die Exstirpation der Milz bei perniziöser Anämie die Megalozytose zwar nicht verändert, wohl aber eine starke Verminderung des F.-I. herbeigeführt hatte, so daß blasse, *Hb.-arme Megalozyten* dominieren. Dieses Verhalten ist verständlich, seitdem wir durch Asher

wissen, daß bei Milzexstirpation der Körper nicht mehr imstande ist, das Eisen genügend zurückzuhalten und für den Hb.-Aufbau zu verwenden. Durch lange Fe-Verordnung gelang es später, den F.-I. wieder zu erhöhen, jedoch nicht, ihn auf über 1,0 zu bringen.

Diese interessante Beobachtung verrät die Unabhängigkeit der Megalozytenbildung (Stromabildung der R.) von dem verfügbaren Fe und Hb. und setzt die charakteristische Eigenart der Megalozytenbildung in ein besonders helles Licht.

In anderer eigener Beobachtung war aber nach der Milzexstirpation der F.-I. dauernd hoch, 1,6, weil offenbar die Eisenvorräte im Körper noch lange ausgereicht hatten. Im ersten Falle aber wurde in vivo durch Leberexzision der niedrige Eisengehalt bewiesen.

c) Pessarformen. Durch Quellung vergrößerte Erythrozyten.
Abb. Taf. XXII.

Bei gewissen sekundären Anämien und bei Chlorosen zeigen sich große, blasse Zellen mit besonders stark ausgesprochener Delle (Pessarformen), so daß man an Quellung und Plasmaaufnahme denken muß.

Auf Grund meiner Studien über den Eiweißgehalt des Serums und Plasmas bei allen Erkrankungen des Blutes vertrete ich den Satz, daß — in Ablehnung früherer Ansichten — nicht die Hydrämie des Blutes die R. zur Quellung bringt, sondern daß es nur bei schon im Knochenmark ungenügend angelegten Erythrozyten zur Quellung und Plasmaaufnahme kommen kann. Ich sehe zu häufig hochgradigste Hydrämie ohne alle Quellungserscheinungen an den R., als daß der Verwässerung des Blutes die Hauptrolle zugewiesen werden könnte.

Das Auftreten von Pessarformen verrät also eine degenerative Komponente oder eine Insuffizienz in der R.-Bildung im Knochenmark.

II. Poikilozytose.

Mikro-Poikilozytose.

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. II, Zelle 21; Taf. XVII—XXIII.*

Als Poikilozyten (Quincke) sind rote Zellen mit abnormer äußerer Gestalt, jene Gebilde, die man mit Birnen, Keulen, Amboß usw. verglichen hat, und die oft stundenlang im ungefärbten Präparat noch amöboide Bewegungen ausführen.

Vorkommen: fast bei allen schweren Anämien; bei Chlorose von 40% Hb. abwärts gewöhnlich in stärkerem Grade; bei schweren Karzinom-, Nephritis-, Ulcusanämien; bei perniziöser Anämie meist stark, selbst bei 60 bis 70% Hb., andererseits aber auch in den extremsten Stadien hier und da nur unbedeutend (vgl. unten!). Physiologische, etwa embryonale Vorkommnisse gibt es nicht. Sehr häufig ist die Kombination Poikilozytose und Anisozytose.

Entstehung: Seit Ehrlich erklärt man die Poikilozytose als Abschnürungsprozeß an den roten Blutkörperchen (daher auch der Name Schizozyten), erzeugt durch abnormes, nicht isotones Blutserum. Durch Erhitzung des Blutes ist Poikilozytose leicht hervorzurufen.

Die Schizozyten entstehen in der Peripherie, nicht im Knochenmark; doch dürfte die Isotoniestörung hauptsächlich dann diese Schädigung der Poikilozytose verursachen, wenn das Knochenmark abnorm wenig widerstandsfähige Elemente gebildet hat.

Die diagnostische Bedeutung der Poikilozytose ist gering. Niemals beweist sie, wie man das früher geglaubt hat, perniziöse Anämie. Im allgemeinen geht der Grad der Erscheinung parallel der Schwere der Anämie; doch gibt es

Ausnahmen, und kann man Poikilozytose bei perniziöser Anämie selbst in den extremsten Stadien nahezu vermissen und andererseits aber auch bei recht hohem Hb.-Gehalt (70%) noch überraschend stark konstatieren. Ich fand sie sogar erheblich bei Hb. 100% und R. fast 6 Millionen.

III. Kernhaltige rote Zellen. Erythroblasten.

Hinweise auf Abbildungen s. S. 95.

Unter pathologischen Verhältnissen treten auch kernhaltige rote Blutkörperchen aus hämopoetischen Organen in die Blutbahn über, Normoblasten und viel seltener Megaloblasten, über die das Wichtigste bereits S. 95ff. gesagt ist, speziell in morphologischer Beziehung. Hier interessiert uns hauptsächlich das Biologische des Auftretens dieser Zellen im Blute. Das Protoplasma ist, wie im Knochenmark, dem unreifen jugendlichen Charakter entsprechend, recht häufig polychromatisch, besonders bei den Megaloblasten. Unter krankhaften Verhältnissen tritt auch die basophile Granulation neben oder ohne Polychromasie mit Vorliebe in den kernhaltigen Erythrozyten auf (manchmal sogar nur in Erythroblasten!).

Manchmal sieht man prachtvolle Mitosen, im peripheren Blute allerdings recht selten (z. B. Leukämie); häufiger beobachtet man zwei wohlstrukturierte Kerne.

Auch sog. freie Kerne, die ausnahmslos auch pyknotisch sind, daher intensiv die basische Farbe an sich reißen, werden in Blutpräparaten gefunden. Mitunter umgibt eine außerordentlich schmale Protoplasmaschicht diese „freien Kerne".

Das Vorkommen von Erythroblasten im zirkulierenden Blute ist am häufigsten an *funktionelle Mehrleistung des Knochenmarkes* gebunden, so besonders, wenn bei schweren Anämien Besserung eintritt. Dann kann das Blut, meist nur für kurze Zeit, von kernhaltigen roten Zellen überschwemmt sein, so daß man für derartige Zustände den Ausdruck Blutkrisen (Noorden) gebraucht hat. Im Gegensatz dazu sieht man häufig bei Verschlimmerungen die vorher vorhandenen Erythroblasten an Zahl abnehmen oder sogar ganz verschwinden.

Dauernd sehr zahlreich trifft man Erythroblasten im Blute bei Anaemia pseudol. inf., reichlich mitunter bei Leukämien und kindlichen, meist septisch-hämolytischen Anämien. Hier ist das Mark dauernd oder doch sehr lange in hoher Hyperaktivität.

Wenn maligne Tumoren im Knochenmark sich breit machen, können nach bisheriger Auffassung Knochenmarkszellen mehr oder weniger mechanisch hinausgedrängt, also ganz eigentlich hinausgeschmissen werden. Diese Auffassung erscheint mir aber zu anthropomorphistisch, und ich nehme in solchen Fällen eine Reizung des umgebenden Knochenmarksgewebes und dadurch gleichfalls eine lokalisierte funktionelle Mehrleistung an. Bewiesen ist diese meine Auffassung durch unsere systematischen Untersuchungen bei Karzinommetastasen. Trotz vieler Tumorherde im roten Mark kommt es häufig nicht zu abnormen Blutbildern. Die Größe des Reizes und die Ansprechfähigkeit sind also entscheidend. Das Problem ist kein mechanisches, sondern ein biologisches.

Krämpfe, Eklampsie, Erschütterungen können ganze Gewebsbezirke im Knochenmark loslösen und als Parenchymzellenembolie in die Blutbahn hineinbringen. Da aber solche Komplexe in den engen Lungenkapillaren stecken bleiben, so ist mit diesem Modus des Auftretens von Erythroblasten praktisch wenig zu rechnen.

Endlich dürfte in ganz schweren Zuständen, besonders in der Agonie, ab und zu, aber nicht immer, das Knochenmark die Fähigkeit verlieren, nur die reifen oder nahezu reifen Elemente dem Blute zu übergeben, so daß dann auch unreife Zellen, Erythroblasten, sich zeigen. Diese Annahme muß ich bei einem Falle von aplastischer, perniziöser Anämie machen,

bei dem zahlreiche Untersuchungen nie kernhaltige Blutkörperchen auffinden ließen, bei dem aber wenige Stunden vor dem Tode die gesuchten Elemente doch noch erschienen sind.

Vorkommen: Normoblasten können bei allen schweren Anämien getroffen werden, desgleichen bei sehr vielen Infektionskrankheiten und Affektionen aller Art, wie dies später dargestellt wird.

Megaloblasten kommen vor im Embryonalblut und postfötal bei perniziöser Anämie, hier selbst bei 60—70% Hb. noch vereinzelt. Sie sind hier nicht häufig, aber fast immer, wenn nicht ganz besondere Verhältnisse (Milzexstirpation, andere operative Eingriffe) vorliegen, zahlreicher als Normoblasten im gleichen Erkrankungsfalle, diagnostisch zwar nicht allein ausschlaggebend, aber, wenn vorhanden, doch sehr wichtig.

Bei Chlorose kommen Megaloblasten nie vor. Bei ausgedehntesten Studien konnte ich niemals auch nur Makroblasten auffinden, ebenso bei Saturnismus in den schwersten Fällen nur große Normoblasten, aber keine Megaloblasten.

Megaloblasten sind Zeichen besonderer, durch Blutentzug und Blutgifte experimentell nicht erzeugbarer Intoxikation des Knochenmarkes, abhängig von dem Charakter bestimmter Gifte, nicht von der Schwere der Anämie.

Makroblasten und ihre Vorstufen, die *Proerythroblasten* (Pronormoblasten) sind dagegen nur die jugendlichen Stadien der Normoblasten und erscheinen leicht bei schweren Giftwirkungen beliebiger Art. Ihr Erscheinen, gute Knochenmarksregeneration vorausgesetzt, geht der Schwere der Affektion parallel.

Künstliche Veränderungen, Artefakte, Nekrobiosen.

Bei der Untersuchung im ungefärbten wie im gefärbten Präparate können technische Fehler bei der Herstellung zu großen Irrtümern Veranlassung geben. Wenn Unreinigkeiten und Feuchtigkeit den Zustand des Deckgläschens ungenügend gestalten, so sieht man kleine kugelige R., Artefakte, die als Mikrozyten (s. diese, S. 108) angesprochen worden sind. Die Feuchtigkeit macht auch Quellungen und hämoglobinarme Schatten von R. Mechanische Läsionen können gleichfalls Artefakte schaffen und besonders die Poikilozytose ganz übertrieben (s. z. B. die Abbildung von Cabot, Lehrbuch) gestalten. Im Zweifelfalle gibt dann die Untersuchung in der Zählkammer besseren Aufschluß, die überhaupt starke Berücksichtigung finden sollte.

Überlebend gehaltenes Blut verändert sich bald. Es zeigen sich die bekannten Stechapfel- und Maulbeerformen unter Schrumpfung der R. Sie erscheinen, als Einwirkungen äußerer oder mechanischer Läsionen, vom Rande her. Nur wenn die Stechapfelbildung sehr rasch (nach wenigen Sekunden im ganzen Präparat, also auch in der Mitte) auftritt, ist sie nicht lediglich artifizielle Nekrobiose, sondern als Resistenzverminderung der R. anzusehen. Eine größere Bedeutung kommt ihr aber auch in diesem Falle kaum zu (Jogichess, Inaug.-Diss. Berlin 1900).

Außerordentlich vielgestaltig, wie aber ohne weiteres zu erwarten ist, zeigt sich die Nekrobiose im Blute, das längere Zeit in Holundermark oder in zugeschmolzenen Kapillarröhren bei Körpertemperatur gehalten wird. Vgl. Bodon (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**), Arnold (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **144, 145, 148, 150, 155.** Lit.!).

Ein Auftreten von Hb.-armen Stellen und Spalten ist von Maragliano und Castellino (Zeitschr. f. klin. Med. **21**) als endoglobuläre Degeneration bezeichnet worden.

Alle diese Veränderungen sind als Artefakte indessen ohne jede klinische Bedeutung, und man kann höchstens zugeben, daß pathologisches Blut sie schneller und stärker aufweist. Niemals aber darf aus solchen Phänomenen der Nekrobiose auf die Physiologie oder Anatomie der R. geschlossen werden. So sind die von Arnold und seinen Schülern in vielen Arbeiten durch nekrobiotische Abschnürung gesehenen Plättchen keine echten Blutplättchen, sondern Artefakte, womit natürlich alle Schlüsse auf vitale Verhältnisse hinfällig werden.

Von Heinz (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **118**, 122, 168; Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **29**) sind bei experimentellen Blutgiftanämien besondere Veränderungen der R., die sog. Blaukörner, beschrieben. Es sind das Protuberanzen der R., die bei Behandlung mit vitaler Methylviolett-Kochsalzlösung dargestellt werden können.

Erythrozytenveränderungen bei Vitalfärbungen (vgl. auch S. 23ff.).
Abb. Taf. XV.

Vitalfärbungen sind, wie bereits früher dargestellt, bis zu einem gewissen Grade nekrobiotische Phänomene, wobei freilich doch die Präexistenz der Strukturen Voraussetzung für konstante Ergebnisse ist.

Höchstwahrscheinlich handelt es sich nach Dietrich, Pappenheim u. a. bei der Vitalfärbung um eine Lipoidfärbung, und Pappenheim glaubt, die in den R. vorhandene vitalfärbbare Subst. reticulosa als Fettsäure ansprechen zu dürfen.

Am frühesten bekannt wurde die sog. methylenblaue Entartung der R., eigentümliche Netze an den lufttrockenen Erythrozyten, die schon von Celli, Ehrlich und Foà beschrieben worden sind. Außer den Netzen werden mit verschiedenen Methoden (z. B. Neutralrot) auch Granula postvital gefärbt. Normal findet man 1—2‰ vital färbbare R. Die früher angegebenen, weit höheren Zahlen erscheinen mir sicher irrig. Es ist wichtig, entgegen einigen Autoren (Rosin und Bibergeil, Weidenreich) ausdrücklich zu betonen, daß alle diese mit Vitalfärbungen erzielten Granulationen mit der an fixierten Präparaten erhältlichen basophilen Punktierung der R. nichts zu tun haben (alle neueren Autoren, z. B. Pappenheim, Ferrata, Hertz).

So fanden sich in dem in der 3. Auflage dieses Buches abgebildeten Falle von hämolytischer Anämie mit Ikterus keine basophil punktierten R., aber 30% vital granuläre. Ebenso lauten die Ergebnisse der französischen Autoren bei dieser Affektion.

Diese postvitale Granulation kommt bei Anämien, Infektionen und Intoxikationen wesentlich zahlreicher vor als normal, und eine besondere Bedeutung hat ihr reichliches Vorkommen bei den Fällen von hämolytischer Anämie erlangt.

Biologisch entsprechen die granulären R., wie alle Autoren in voller Übereinstimmung bezeugen, jungen Zellen.

Nach ausgedehntesten Studien möchte ich das Auftreten der vital granulären R. als das sicherste und früheste Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Markes bezeichnen, und damit eröffnet sich oft eine feine quantitative Beurteilung biologischer Vorgänge.

Besonders Ferrata hat das Vorkommen der vital granulären R. im Knochenmark und im Embryonalblut (ebenso Maximow und Hertz) in großer Menge (bis 40%) festgestellt, desgleichen bei posthämorrhagischer Anämie, überhaupt bei allen Formen der Blutarmut mit Regeneration.

Neugeborene Tiere haben 30—40% solcher Zellen, während polychromatische viel spärlicher vorkommen. Neugeborene Menschen haben ca. 11% (Hertz); nach Luzzato aber nur 10‰ und nur wenige Tage.

Die Verschiedenheit der Polychromasie und basophilen vitalen Granulierung hat Ferrata in überzeugender Weise dadurch nachgewiesen, daß er zuerst vital färbte und nachher an demselben Präparate die Fixation und Nachfärbung mit Jenner vornahm, so daß die verschiedenen Veränderungen im gleichen Präparate dargestellt waren. Dabei zeigten sowohl orthochromatische wie polychromatische R. die Vitalfärbung, und die basophile Punktierung ging auch nie parallel den vital granulären R. Schilling, ebenso Luzzato berichten von Übergängen zu Polychromasie.

Die klinische Bedeutung der vital granulären R. ist entschieden größer, als lange Zeit angenommen worden ist. Wenn man regelmäßig bei der Blutuntersuchung auch die Vitalfärbung vornimmt, so lernt man allmählich sehr gut, die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes zu beurteilen, wenigstens in bezug auf die roten Blutzellen.

So finde ich bei aregenerativen Anämien, wie Luzzato, vital granuläre R. höchst selten, trotz schwerer Anämie, ebenso bei torpider Chlorose. Auf Eisen und Arsen setzt hier aber eine staunenswerte Vermehrung ein, ebenso bei allen spontanen Besserungen der Chlorose.

Für den Verlauf einer Anämie gehört die Berücksichtigung der vital granulären R. unbedingt zu den wichtigsten Kriterien.

Ich möchte ferner noch auf verschiedene morphologische Formen vital gefärbter R. hinweisen. So sieht man als schwächste Grade oft nur eine feine Randgranulierung (Abb. 22); bei lebhafter Regeneration tauchen aber

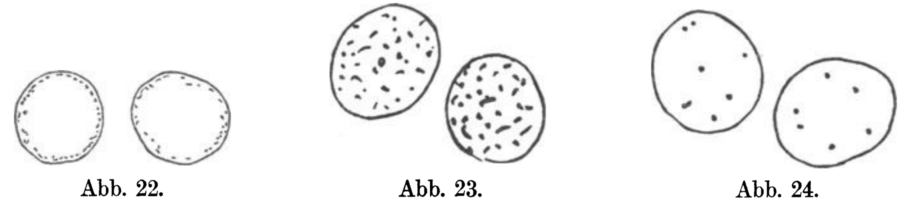


Abb. 22. Abb. 23. Abb. 24.
Formen vital granulärer Erythrozyten.

große Zellen mit grober und reichlicher Granulierung (Abb. 23) auf. Bei perniziöser Anämie finde ich als eine besondere Form R. mit mehreren isolierten vital färbbaren Körnchen (Abb. 24), die wohl mit dem Kernuntergang in Beziehung stehen. Färbt man mit Giemsa, so ist nur in vereinzelten Erythrozyten etwas von diesen vital granulären Körnern zu sehen. Die Vitalfärbung bietet uns hier noch mehr als Giemsa.

Bei Blut mit reichlich Howell-Jollykörpern sind Reste dieser Gebilde vital noch sehr klar nachweisbar, wenn Giemsa versagt.

Bei Vergleich von Giemsa- und Vitalfärbungen treten die sehr engen Beziehungen zwischen Polychromasie und vital granulärer Substanz deutlich hervor; doch ist die Menge der bei Vitalfärbung nachweisbar veränderten R. stets weit größer. Dies liegt wohl daran, daß die Giemsafärbung die leichtesten Polychromasiegrade nicht anzeigt.

Veränderungen der Tinktionsverhältnisse.

Anisochromie.

Abbildungen und Erklärungen: Giemsafärbung: Taf. XXII und XXIII.

I. Anisochromie. Die Ungleichheit des Hämoglobingehaltes der R. untereinander kann im ungefärbten wie im gefärbten Präparate, aber auch schon bei der Kammerzählung bemerkt werden. Es liegen dann drei Möglichkeiten vor:

a) abnorm starke Hämoglobinfüllung bei großen Zellen, hyperchrome Zellen. Die Hyperchromie ist aber nur scheinbar, beruht auf der gesteigerten R.-Größe und geht dem R.-Volumen genau parallel (s. S. 107);

b) abnorm geringe Hämoglobinfärbung, hypochrome, blasse R. („Schatten" und „Pessarformen") bei ungefähr normal großen, leicht vergrößerten oder bei kleinen R.

Ursachen: Insuffizienz der Erythrozytenbildung des Knochenmarkes unter dem Einfluß aller möglichen Schädlichkeiten oder bei überstürztem Ausgleich einer vorher vorhandenen Blutarmut.

II. Ungleichheit der Hb.-Verteilung sieht man bei anämischen und gequollenen R. nicht selten. Der Rand besitzt dann eine schmale Hb.-Zone, die Mitte einen stark Hb.-haltigen Fleck, der gewöhnlich mit dem Rande durch eine Brücke in Verbindung steht.

III. Die hämoglobinämische Degeneration (Ehrlich) bei schweren Blutgiftanämien durch Phenylhydrazin, Nitrobenzol, Pyrodin usw. Im Zentrum der R. liegt dann ein rundes Körperchen, der hämoglobinämische Innenkörper, der die Hauptmasse des Hb. darstellt. Diese Veränderung ist beim Menschen nur sehr selten konstatiert worden: Ehlich und Lindenthal (Zeitschr. f. klin. Med. **30**. 1896) bei protrahierter Nitrobenzolvergiftung.

IV. Polychromasie.

Abbildungen und Erklärungen } *Giemsafärbung: Taf. I, II, Zellen 5—9, 17—20, 24—25; Taf. XVI, XIX—XXIV.*

Unter Polychromasie (polychromatophiler Degeneration [Gabritschewsky]), anämischer Degeneration [Ehrlich] versteht man die Veränderung der roten Zellen, sich gegenüber basischen Farbstoffen nicht wie normal völlig refraktär zu verhalten, sondern mehr oder weniger stark sich im Tone der basischen Farblösung zu tingieren.

Triazidfärbung läßt polychromatische Zellen rotviolett erscheinen; sie ist aber wenig zuverlässig und bringt nur stärkere Grade der Veränderung zum Ausdruck.

Bei Methylenblaufärbung werden polychromatische Zellen je nach der Stärke der Polychromasie tiefblau bis leicht blau, im Gegensatz zu dem Blaßgrünlichgelb der orthochromatischen Zellen, ähnlich bei Jennerfärbung. Bei Giemsafärbung erscheinen die polychromatischen Zellen dunkler, mattrosa, bei höchsten Graden direkt blau, selten und unter besonderen Umständen rot (s. unten).

Polychromasie ist überaus häufig. In den blutbildenden Organen trifft man stets große Mengen kernhaltiger und kernloser R. mehr oder weniger stark polychromatisch, ja bei Embryonen (z. B. embryonale menschliche Leber) finde ich in gewissen Stadien die Erythroblasten ausnahmslos polychromatisch. Bei den verschiedensten Anämien und Krankheiten, ja bei physiologischen Zuständen und anscheinend Gesunden, hier allerdings sehr vereinzelt, sind solche Zellen zu finden; viel häufiger aber bei anscheinend gesunden Tieren. Die *Polychromasie* zeigt uns also *jugendliche Elemente* an.

Ursprünglich hielt Ehrlich die Polychromasie für eine peripher entstandene Degeneration als Koagulationsnekrose. Seitdem man aber das Dominieren polychromatischer Zellen in den Blutbildungsorganen und beim Embryo erkannt hat, steht unbestritten fest, daß Polychromasie eine Eigenschaft junger Erythrozyten ist.

Nun unterliegt es aber keinem Zweifel, daß Polychromasie auch ein Anzeichen der Degeneration sein kann. Wenn im Organismus[1]) Erythrozyten bei Blutungen und Entzündungen außerhalb der Gefäße verweilen, so können sie nekrobiotisch unter den Erscheinungen der Polychromasie zugrunde gehen und so bei Punktionen der entzündlichen Exsudate erhalten werden.

Dagegen spricht sich Heinz (Med.-naturw. Arch. 1908) dahin aus, daß extravasiertes Blut bei vielen Versuchen nie polychromatisch geworden sei; während Bodon (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**) und besonders Hirschfeld (Dtsch. Klin. 1909) betonen, daß Blut in zugeschmolzenen Kapillaren, im Brutschrank aufbewahrt, nach 2 Tagen viele polychromatische R. aufweise. Polychromasie ist also Eigenschaft der Jugend wie des Alters.

Auf Grund vieler klinischen Erfahrungen glaube ich mit fast allen Autoren, daß die Plasmaverschlechterung niemals Polychromasie machen kann, und daß *auch unter pathologischen Verhältnissen die polychromatischen Zellen des Blutes* stets von einer *regenerativen Funktion des Knochenmarkes* abhängen.

Die vielen Läsionen, welche derartige Elemente in Ausstrichpräparaten zeigen, müssen auf die leichte Vulnerabilität als Eigenschaft aller jungen Zellen zurückgeführt werden. In Kammerpräparaten ist bezeichnenderweise davon auch nichts zu bemerken.

---

[1]) Der gleiche Vorgang außerhalb des Organismus, z. B. im Holundermark, kann als unphysiologisch hier nicht größere Bedeutung beanspruchen.

Nach Pappenheim (Fol. haematol. **3**, 112) ließe sich eine Jugend- von einer Alterspolychromasie dadurch unterscheiden, daß die erstere bei Vorfärbung mit Triazid und Nachfärbung mit Methylenblau lilafarben, die Altersdegeneration aber bräunlichgrau mit Stich ins Grünliche erscheint, eine Angabe, die klinisch noch nicht weiter geprüft zu sein scheint.

Weidenreich führt die Polychromasie einfach auf ein stärkeres Hervortreten der basophilen „Zellmembran" bei vermindertem Hb.-Gehalt zurück, während man bisher an eine Färbung des Stromas gedacht hatte. Diese Ansicht ist aber widerlegt, weil die Polychromasie in der Delle sehr gering ist, obwohl hier ja 2 „Zellmembranen" übereinanderliegen; ferner, weil in R. mit ungleichmäßiger Verteilung des Hb. die polychromatische Färbung sich nur an die hb.-haltigen Teile hält.

Schmidt, Widal, Vaquez und Dietrich finden im ultravioletten Lichte die Polychromasie in eine Unmenge feinster Körnchen aufgelöst.

Brugsch (Fol. haematol. **8**, 409) denkt an eine Abart des Hb.; doch ist diese Annahme, daß es verschiedene Hb.-Arten gebe, unhaltbar.

Manche Autoren (Schmidt, Blumenthal und Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med **92**, dagegen Schilling) nehmen eine Entstehung aus Kernsubstanzen an, entweder als Austritt bei der Mitose oder bei der Kernauflösung. Dagegen sprechen aber die chemischtinktoriellen Verhältnisse, vor allem indessen die Tatsache, daß in frühembryonalen Stadien alle R. polychromatisch sind.

Polychromatische R. sind in der Regel keineswegs hämoglobinarm. Ich habe diese Ansicht im Gegensatz zu den meisten Autoren seit langem vertreten; denn stark polychromatisches Blut bei Embryonen, bei Anämien, besonders hämolytischen, zeigt viel Hämoglobin und erhöhten Färbeindex.

Dagegen ist, wie S. 115 ausgeführt, die Existenz hämoglobinarmer, polychromatischer Zellen durchaus nicht unmöglich, besonders bei fehlendem Bildungsmaterial für Hb. — Es erscheint aber nach klinischen Erfahrungen dieser Fall entschieden selten zu sein.

Auch Hirschfeld (Dtsch. Klin. u. Berl. hämatol. Ges. 1911) tritt für diese Auffassung ein, indem er darauf aufmerksam macht, daß bei Jennerfärbung Hb.-arme Zellen oft hellrot und Hb.-reiche deutlich blau gefärbt sind.

Bei ganz schweren Anämien trifft man neben tiefblau polychromatischen Erythrozyten bei Giemsafärbung auch vollkommen rot gefärbte, die ich zuerst in Ehrlichs Anämie, 2. Aufl., Taf. III, bekannt gegeben habe; Ferrata und Viglioli (Fol. haematol. Orig. **11**, 322) bezeichnen diese Veränderung als *azurophile Polychromasie*, und erklären die Erscheinung als Auflösung des Kernchromatins. Streng zu trennen sind diese Gebilde von abgeschnürten Protoplasmateilen von Myelozyten und Monozyten, die gelegentlich, besonders bei Myelosen, getroffen werden.

Diese Ansicht teile ich nicht, sondern glaube, daß eine eigenartig physikalisch-chemisch bedingte Tinktion besonderer Polychromasiegrade vorliegt. Bezeichnend dafür ist der Umstand, daß nur ganz dünne Präparatstellen und völlig flachgedrückte Erythrozyten diese seltene Färbung geben.

Bei Embryonen habe ich diese Polychromasie nie gesehen, ebensowenig Ferrata; sie ist also keine physiologische und keine embryonale *Erscheinung*, sondern eine *pathologische*. Freilich kommt sie auch nur an jugendlichen Erythrozyten vor; denn das gleichzeitige Vorkommen von Ringen, Kernresten, roter basophiler Granula ist dabei sehr häufig.

V. Basophil reagierende Substanzen im Erythrozytenprotoplasma.

Unter den verschiedensten Bedingungen trifft man im oxychromatischen oder polychromatischen Leib der R. basophil reagierende Substanzen. Ein spezielles Interesse dürfen diese Veränderungen deshalb beanspruchen, weil sie uns den normalen und pathologischen Entwicklungsprozeß von Erythroblast zu Erythrozyt vor Augen führen. Es muß aber stets mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß nicht nur Kernsubstanzen, sondern auch basophile

Protoplasmabestandteile für die Erklärung in Betracht fallen (Veränderungen der Jugendpolychromasie oder degenerative Alterspolychromasie). Speziell im Auge zu behalten ist, daß auch aus dem Kern basophile Substanzen abzuleiten sind, die nicht Chromatin darstellen (Basiparachromatin Pappenheim). Ferner habe ich immer auf das zum übrigen Kern verschiedene tinktorielle Verhalten des Nukleolus aufmerksam gemacht. Es kommen also eine Reihe von Möglichkeiten in Betracht. Man wird daher auch hier für die Erklärung nicht allein morphologisch-tinktorielle, sondern auch klinisch-biologische Gesichtspunkte in den Kreis der Beweisführung hineinziehen.

Folgende morphologisch gut charakterisierte, basophil reagierende Bestandteile im Protoplasma sind zu unterscheiden:

1. Kernbröckel.

Abbildungen und Erklärungen: } *Taf. I, Zelle 6; Taf. II, Zellen 1, 2, 5; Taf. XIX unten, XX.*

Sie sind Erscheinungen des Kernzerfalles, der Karyorrhexis. Entweder zerfällt der Kern in mehrere Bröckel, wobei rosettenförmige Kernfiguren (Abb. 3. Aufl.) zu beobachten sind, oder es erfolgen von einem anscheinend intakten, aber pyknotischen Kern kleinere oder größere Abschnürungen.

Kernbröckel finden sich immer nur in beschränkter Zahl und oft in relativ großen, dabei gewöhnlich unregelmäßig begrenzten Körnern und Schollen. Sie sind außerdem erkennbar aus ihrem tinktoriellen Verhalten, das parallel dem Verhalten der Kerne geht, also rot bei Giemsafärbung und blau (nicht rot!) bei Pyroninmethylgrün. Freilich sind stark pyknotische Kernbröckel bei Giemsa gewöhnlich blau, genau so, wie auch die stark pyknotischen Kerne. Werden aber diese Bröckel intrazellulär allmählich aufgelöst, so tritt wieder deutlichste Rotfärbung bei Giemsa auf (s. Naegeli in Ehrlichs Anämie, 2. Aufl., Taf. III, 119—121), wobei man den Eindruck gewinnt, daß durch Karyolyse der jetzt blasse Kernrest stark an Chromatin verloren hat.

Jedes, selbst das kleinste Kernrestchen färbt sich (solange es Chromatin enthält) mit Hämatoxylin.

Vorkommen: Kernreste findet man am häufigsten bei Vorhandensein von viel kernhaltigen R., so bei Anaemia pseudoleukaemica infantum, bei Leukämien, bei Knochenmarkskarzinomen, bei vielen schweren, besonders toxischen Anämien, auch experimentellen. Bei perniziöser Anämie kann man bei längerem Suchen wohl fast immer vereinzelte Kernreste entdecken. Auch im embryonalen Blute sind Kernreste und Kernbröckel zu gewissen Zeiten nicht selten.

2. Eigenartige Kernabschnürungen an Megaloblasten.

Abbildung: Fol. haematol. 5, 1908, H. 6.

Ich habe 1908 an embryonalem Kaninchenblut (Fol. haematol. 5) auf das Vorkommen von eigenartigen Kernabschnürungen hingewiesen, die zuerst ganz hart dem Kern anliegen und sich dann ab und zu bei Giemsa rot färben, bald aber an die Peripherie kommen und ein kleines Häufchen von meist 3—6 stets bei Giemsa blau (!) gefärbten Körnchen bilden. Diese Lagerung als kleines Häufchen ist besonders charakteristisch. Theoretisch interessant ist das zweifellose Hervorgehen kleiner, bei Giemsa blaugefärbter Körnchen aus dem Kern.

Mein Befund ist von Ferrata (Fol. haemotol. 9, 253 und Fol. clinic. 2, 1919) bestätigt worden. Bisher fand man diese eigenartigen Kernabschnürungen nur bei Megaloblasten. Ich habe sie in letzter Zeit auch bei menschlichen Embryonen und (theoretisch interessant!) an den Megaloblasten der perniziösen Anämie, hier freilich nur selten, beobachtet. Roth beschrieb ähnliche Gebilde bei hämolytischer Anämie nach Milzexstirpation.

3. Howell - Jollykörper.

Abbildungen { *Giemsafärbung: Taf. II, Zellen 2, 6—11, 19—21; Taf. XIX unten; Taf. XXII Mitte unten.*

Es sind dies zweifellos Kernreste, zu klein, um als Kern, zu groß, um als Granulum bezeichnet zu werden. Sie gehen aus der allmählichen Schrumpfung und Pyknose der Kerne hervor, zeigen alle Farbreaktionen des Chromatins, färben sich leuchtend rot bei Giemsa und sehr distinkt bei Hämatoxylin. Bei Pyroninmethylgrün geben Sabrazès (Fol. haematol. **6**, 72) und Jolly (Ann. des malad. coeur 1908) aber zuweilen auch Rotfärbung an! Ihre Form ist stets drehrund, sehr scharf von der Umgebung abgesetzt. Am häufigsten findet man nur einen Howell-Jollykörper, ab und zu deren zwei, als Seltenheit eine größere Zahl (6 und 9 in Taf. II, Zellen 6 und 7).

Das wenn auch seltene Vorkommen multipler Howell-Jollykörper zeigt, daß auch nach anfänglicher Karyorrhexis, nicht nur bei intaktem Kern, die Reduktion der Chromatinsubstanzen zu diesen Gebilden vor sich gehen kann. Man trifft Howell-Jollykörper in polychromatischen, häufiger aber in orthochromatischen R.; nicht selten besteht gleichzeitig basophile Punktierung.

Howell entdeckte 1890 diese Körper bei posthämorrhagischer Anämie von Katzen; Schmauch beschrieb sie ohne Kenntnis des früheren Entdeckers ebenfalls bei pyrodinvergifteten und schwer anämischen Katzen.

Im embryonalen Blut von Mensch und Tier und bei Neugeborenen sind sie keine Seltenheit. Sie finden sich auch bei allen menschlichen Anämien, bei Bleivergiftung selbst ohne Anämie (Naegeli). Morris beschreibt ihr Auftreten bei experimenteller Blutarmut gleichzeitig mit dem Auftauchen von basophiler Punktierung.

Schon Schmauch und Howell fanden alle Zwischenformen von pyknotischen Normoblastenkernen zu diesen Körpern. Durch zahlreiche Zwischenformen sind sie auch mit den Chromatinstäubchen verbunden.

Von Roth, Morris und anderen ist das ganz auffällig zahlreiche Auftreten und jahrelange Erhaltenbleiben von Jollykörpern nach Splenektomie gezeigt worden, auch wenn jede Anämie verschwunden ist. Hirschfeld und Karlbaum haben dann in einer Reihe klinischer Beobachtungen und an Tierversuchen das ganz gesetzmäßige Vorkommen nach Milzexstirpation bewiesen.

Auch ich kann in allen meinen eig. 17 Beob. nach vorgenommener Entfernung der Milz die Jollykörper im Blute und ihre jahrelang dauernde Anwesenheit als gesetzmäßigen Befund hinstellen, jedoch ist die Häufigkeit sehr wechselnd und sicher von biologischen Momenten abhängig. Wie Roth finde ich außerdem dann auch noch kleine basophile Körnchen als vereinzelte Gebilde in den R., die zweifellos auch Kernabkömmlinge sind.

Hirschfeld ist der Ansicht, daß die Milz auf hormonalem Wege die Entkernung im Knochenmark beeinflusse, und diese innersekretorische Funktion müßte nach Entfernung der Milz wegfallen, sofern sie (Naegeli) nicht anderweitig ersetzt werden kann.

Karlbaum (bei Rößle) möchte diese hormonale Beeinflussung nicht als richtig annehmen, weil die Häufigkeit der Jollykörper auch dann erhalten bleibt, wenn ein kleiner (für hormonale Prozesse genügender) Milzrest zurückbleibt. Er erklärt die dauernde Knochenmarksreizung durch eine latente, aber kompensierte Anämie bedingt, weil bei den Splenektomien auf Aderlaß und andere die Regeneration herbeiführende Reize die Jollykörper bedeutend zunahmen unter gleichzeitiger Normoblastose. Die latente, aber kompensierte Anämie würde nach Karlbaum durch hämolytische Substanzen unterhalten werden, die normalerweise von der Milz zerstört würden. Diese Erklärung will mir aber nicht recht einleuchten.

Höchst eigenartig liegt auch eine eigene Beobachtung von perniziöser Anämie (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 237. 1917), bei der massenhaft Jollykörper erst nach einem fast unblutigen Kreisschnitte aufgetreten und seither jahrelang erhalten geblieben sind, obwohl auch hier die Anämie scheinbar geheilt blieb. Daß sie tatsächlich aber nur vorläufig

kompensiert ist, geht aus der erhaltengebliebenen Megalozytose hervor. So schrieb ich in der 3. Aufl. In der Tat ist 1920 bei neuer Gravidität mit gesundem Kind die Anämie wieder recht schwer geworden. Für eine Milzaffektion liegt hier freilich klinisch nichts vor; doch wurde ja auch bei dem Fall von Schur die Milz erst bei der Sektion atrophisch gefunden.

Ich denke mir die latente Anämie bei Milzexstirpation als durch die Unfähigkeit des Körpers bedingt, bei fehlender Milz das Eisen zurückzuhalten und zu verwerten. Damit ist aber doch die ungewöhnliche Jollykörperbildung nicht erklärt.

Daß aber unter allen Umständen die Milz mit dem Auftreten zahlreicher und bleibend vorhandener Jollykörper im Zusammenhange steht, halte ich nach den Ergebnissen der klinischen und experimentellen Forschung für durchaus gesichert. Selbstverständlich beruht aber nicht jedes, besonders nicht das vorübergehende Auftreten, mit der Milz in Beziehung zu stehen.

Literatur.

S. besonders: Bockhorn, Befund ähnlich einer Milzexstirpation? Aleukia splenica. Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 304. 1920. — Ferrata, S. 258. — Hirschfeld, Dtsch. med. Wochenschr. 1915. — Hirschfeld u. Weinert, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 22, S. 1026. — Howell, Journ. of morphol. **4**. 1891. — Huber, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 15. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905, S. 528 u. 593; Arch. of anat. micr. **9**. 1907. — Jolly et Vallé, Cpt. rend. de la soc. de biol., 3. XI. 1906. — Jost, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1914, Nr. 9. — Karlbaum, Fol. haematol. A. **20**. 1916. — Lepchne, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **67**, 352. 1920. — Morris, Intern. Med. 1909 (sogar neben intaktem Kern); Ibid. **15**. 1915; Bull. of Johns Hopkins hosp. 1907, S. 198. — Pappenheim, Fol. haematol. **1—12**. — Pol, Inaug.-Diss. Heidelberg 1905. — Roth, Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 23. 1912. — Rubbino, Poikilozytose. Pathologica **12**, 165. 1920. — Schleip, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. — Schmauch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**. — Schmidt, Jena 1902. — Schur, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 9 (bei Basedow und folgender schwerer Anämie, wohl Howellkörper). — Walterhöfer, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 116. — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **69**; Ergebn. d. Anat. u. Entw. **13**, **14** u. **16**; Fol. haematol. 1906, Nr. 4.

4. Chromatinstäubchen.

Abbildungen: Giemsafärbung: Taf. II, Zelle 12.

Als die letzten Endstadien des Kernchromatins kennen wir seit Weidenreich die Chromatinstäubchen, die sich sehr häufig in der äußersten Zellperipherie als gerade noch sichtbare, bei Giemsa leuchtendrote Körnchen zeigen. Man findet sie nicht nur in anämischem Blute, sondern recht oft schon unter völlig normalen Verhältnissen als einziges an der Grenze der Sichtbarkeit stehendes Korn oder als Doppelkorn. Unter pathologischen Verhältnissen treffe ich öfters, z. B. bei perniziöser Anämie, eine größere Zahl und dann nicht nur in der äußersten Peripherie gelegene feinste Körnchen.

Infolge so starker Chromatinreduktion des Kernes muß also das Protoplasma der reifen Zellen eine Menge von Kernsubstanzen in sich aufgenommen haben, so daß uns die Morawitzsche Sauerstoffzehrung (s. S. 81) junger kernloser Erythrozyten verständlich erscheint.

Nißle (Arch. f. Hyg. **53**, **61**) sah die Chromatinstäubchen wohl zuerst, hielt sie aber für Zentrosomen. Weidenreich (Arch. f. Hyg. **63**) hält diese Ansicht, meines Erachtens mit Recht, nicht für richtig; dagegen glaubt er, daß die Chromatinstäubchen schließlich doch noch aus der Zelle ausgestoßen und zu Blutstäubchen würden, worin ich ihm nicht zu folgen vermag. (Siehe S. 97).

Die Chromatinstäubchen sind nach Angabe einzelner Autoren ultraviolett sichtbar (Köhler).

5. Ringkörper.

Abbildungen und Erklärungen: Taf. II, Zellen 13—16.

Im Blute schwerer Anämien, besonders bei perniziösen Anämien, bei akuten Leukämien, bei Anaemia pseudoleukaemica, Bleivergiftung (eig. Fall, schon

bei mittelschwerer Anämie in großer Zahl, und einmal selbst bei 100% Hb.), nach Golgi bei Neo-Giemsafärbung schon im normalen Blute, trifft man die zuerst von Cabot beschriebenen Ringkörper. Sie zeigen schöne runde Ringe, Schleifen, Achterformen, Violinschlüsselfiguren. Nicht selten erscheinen mehrere Ringe oder Aufsplitterungen eines Ringes.

Man findet diese scharf charakterisierten Formen, die aber oft aufs deutlichste aus einzelnen Körnchen sich zusammensetzen, weitaus am häufigsten in sehr stark polychromatischen Zellen, fast nie in orthochromatischen. Die gleiche Zelle enthält außerdem oft gleichzeitig Howellsche Körper, oder rote oder blaue basophile Punktierung.

Die Ringe färben sich leuchtend rot bei Giemsa; doch muß die Zelle sehr gut ausgebreitet sein (dünner Ausstrich) und die Färbung lange dauern (30 und mehr Minuten), sonst versagt oft die Giemsadarstellung und man bemerkt ein Negativ des Ringes.

Die Ringkörper werden allgemein als Kernwandreste aufgefaßt. Sie fehlen denn auch stets in Erythroblasten. Ihre Darstellung gelingt am besten bei Giemsa-, aber auch bei Eisenhämatoxylinfärbung; bei Pyroninmethylgrün traf Ferrata sowohl rote wie grüne Ringe.

Russow (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. 1911) denkt an Artefakte, doch ist dies wohl mit jeder Sicherheit ausgeschlossen; namentlich sprechen dagegen die häufige Zusammensetzung der Ringe aus gleichgroßen Körnern, denen ab und zu einmal ein gröberes Korn beigesellt ist, ferner das Vorkommen freier Ringe (wohl durch Ausquetschung) im Plasma. Cabot sah auch blaugefärbte Ringe bei Giemsa, eine Beobachtung, die ich durchaus bestätigen kann.

Ringkörper trifft man nie in blutbildenden Organen und nie bei menschlichen oder tierischen Embryonen. Sie sind daher *pathologische Erscheinungen der Kernauflösung*. Freilich hat ihr Auftreten doch stets nebenbei noch einen *regenerativen Charakter* insofern, als ja natürlich nur junge kernhaltige Zellen der Ausgangspunkt für Ringkörperbildung sein können.

Durch Aufsplitterung und Untergang der Ringe kann eine zahlreiche grobe rote basophile Punktierung entstehen. Auch Beziehungen zu der blauen basophilen Punktierung müssen eingehend erwogen werden.

Mit den Randreifen der Erythrozyten, wie solche für Amphibienblut nachgewiesen sind (Meves), haben die Ringkörper sicherlich nichts zu tun.

Literatur.

Cabot, Journ. of med. research. **2**. 1903. — Ferrata, Fol. haematol. A. **9**, 253. — Ferrata u. Viglioli, Fol. haematol., Orig. **11**, 315. — Gabriel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — Golgi, Haematologica **2**, 125. 1921. — Juspa, Fol. haematol. A. **17**, 429. 1913. — Löwit, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **42**. 1907. — Naegeli, Ausführungen und Abbildungen in Ehrlichs Anämie. II. Aufl. — Russow, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. 1911. — Schleip, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907. — Sluka, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93** und Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 243.

6. Azurophile (rote basophile) Punktierung bei Giemsafärbung.

Abbildungen: Taf. II, Zelle 17 und 3. Aufl.; ferner Ehrlichs Anämie. 2. Aufl.

Ich habe diese Form der bei Giemsa leuchtend roten, groben basophilen Punktierung, die in großer Zahl in der Zelle vorkommt, zuerst in der 2. Aufl. von Ehrlichs Anämie (1909) in zahlreichen Exemplaren aus dem Blute von perniziöser Anämie und von Anaemia pseudoleukaemica infantum abgebildet.

Pappenheim und Ferrata bestritten die Existenz dieses Vorkommnisses. Ich gedachte, ruhig abzuwarten, bis auch andere Autoren sich von diesem interessanten Befunde überzeugt hätten, und habe inzwischen viele Hunderte solcher Zellen aus dem Blute von Fällen perniziöser Anämie, ferner von Bleivergiftung, Anämien und Leukämien beobachtet. Inzwischen hat auch König multiple rote basophile Punktierung gesehen und nachträglich finde ich bei Cabot (Journ. of med. research. 1903), daß er seine Ringkörper auch in Zellen mit roter oder blauer Punktierung getroffen hatte. Später haben Ferrata und Viglioli meine Befunde vollkommen bestätigt.

Da ich rote basophile Punktierung im embryonalen menschlichen und tierischen Blut (ebenso wie Ferrata) nie auffinden konnte, muß auch diese *Veränderung* eine *pathologische*, ohne physiologische Homologien, sein, kann freilich wiederum *nur jungen Erythrozyten angehören.*

Für die Ableitung könnte man auf die reihenförmige Anordnung roter Körner in den Ringkörpern zurückgreifen. Tatsächlich unterscheidet sich die bei Giemsa rote basophile Punktierung in keiner Weise von den reihenförmig in Ringen geordneten Körnern und kommt auch in allen meinen Beobachtungen neben Ringen vor. Da die Ringe sich zweifellos aufsplittern, muß die Erklärung wohl auf die Ringkörper zurückgreifen. Immerhin können wohl auch andere Kernteile außer den Kernwandresten zu einer bei Giemsa roten Punktierung führen. Ferrata erklärt die rote Granulation gleichfalls als Kernreste.

NB. Verwechslungen mit abgeschnürten Protoplasmateilen von azurophil granulierten Myelozyten sind zu vermeiden.

7. Azurophile (rote) Strichelung und Fleckung bei Giemsafärbung.

Abbildung: { *Taf. II, Zelle 17 und 3. Aufl.; Taf. III, Zelle 15. S. auch Ehrlichs Anämie. 2. Aufl. Taf. IV.*

Im Blute mit Zeichen von Kernauflösung finde ich nicht selten neben Ringkörpern, Howellkörpern, roter und blauer Punktierung und gewöhnlich in derselben Zelle kleine Gebiete des Protoplasmas bei Giemsafärbung fein rot gefleckt oder gestrichelt, so daß man auf den Gedanken geradezu gedrängt wird: hier lösen sich eben noch die letzten kleinen Kernanteile auf.

Überaus zahlreich fand ich diese Veränderung in einem Falle schwerster Bleivergiftung, neben massenhafter blauer basophiler Punktierung, neben zahlreichen Normoblasten, Howellkörpern und Ringen; nicht selten treffe ich die rote Strichelung und Fleckung bei perniziöser Anämie und anderen schweren Formen von Blutarmut, nie dagegen im Embryonalblut.

An Artefakte kann beim Fehlen von Niederschlägen und bei der außerordentlich distinkten Art dieser Erscheinung gar nicht gedacht werden. Offenbar liegt eine reine pathologische Erscheinung ohne physiologische Analogie vor.

8. Basophile Punktierung (Tüpfelung), basophile Granulation der roten Blutkörperchen.

Abbildungen und Erklärungen der basophilen Punktierung.

1. *Blau: Giemsafärbung: Taf. II, Zellen 5, 6, 13, 14, 18—23; Taf. XVIII links.*
2. *Rot: Bei Giemsafärbung: s. 3. Aufl.*
3. *Blau u. rot: Bei Giemsafärbung: s. 3. Aufl.*

Häufig findet man im Blute Erythrozyten, deren Leib nach Fixation der Zelle zahlreiche gröbere und feinere, mit basischen Farbstoffen intensiv färbbare rundliche oder eckige Körnchen und Stippchen aufweisen. Bald sind nur wenige vorhanden, und dann sind sie fast immer ziemlich groß und eckig, bald ist ihre Zahl eine sehr bedeutende, und dann sind die Körnchen klein; indessen gibt es alle Zwischenstadien und alle Mischungen.

Ab und zu sind die Körner ringförmig um einen nicht mehr intakten Normoblastenkern angeordnet oder (Abbildungen 3. Aufl.) reihenförmig angeordnet, so daß die Stellung genau einem Ringkörper entspricht.

Die geeignetste Färbung ist reine Methylenblaufärbung (kurz oder länger, je nach der Färbekraft der verwendeten Lösung). Giemsafärbung bringt die leichteren Grade nicht sicher zur Darstellung.

Bei Giemsa erscheinen die Punktierungen blauschwärzlich dunkel. bei Pyroninmethylgrün unter Hitzefixation rot; Hämatoxylin färbt wenig deutlich. Triazid versagt vollständig, so daß aus diesem chemisch-tinktoriellen Verhalten Schlüsse auf die chemische Natur der Punktierung gezogen werden.

Ehrlich. Foà, v. Noorden hatten die basophile Punktierung der R. zuerst gesehen, aber nicht weiter verfolgt. Askanazy, Schauman und besonders Lazarus bemerkten sie bei perniziöser Anämie, leiteten die Körner vom Kernzerfall ab, sahen also in derartig veränderten Zellen jugendliche Elemente und erblickten daher im Vorkommen basophil

punktierter Erythrozyten einen regenerativen Prozeß. In weite Kreise indessen gelangte die Kenntnis basophil gekörnter roter Blutkörperchen, als Behrendt, Borchardt, Strauß, Hamel und Grawitz das konstante (vgl. aber folgende Seite) Vorkommen bei Bleiintoxikationen bekanntgegeben haben.

Die Frage nach Wesen und Bedeutung der basophilen Punktierung hat eine lebhafte Erörterung wachgerufen. Viele Autoren sahen in diesem Vorkommen den sicheren Beweis einer im peripheren Blute durch Gifte erzeugten Protoplasmadegeneration, vor allem Grawitz und seine Schüler, die sogar selbst für jene Fälle, in denen eine toxische Ursache des Auftretens basophil punktierter R. nicht leicht gefunden werden konnte, das Wort von der „stets versteckt liegenden Giftwirkung" geprägt haben.

Andere Autoren, so besonders Sabrazès, P. Schmidt, Naegeli, Lutoslawski, lehnten die degenerative Bedeutung der Veränderung aufs entschiedenste ab und vertreten die Ansicht, es handle sich um *jugendliche Zellen,* und sehen in ihnen Elemente einer, wenn auch sicher *pathologischen Regeneration.* Diese Auffassung hat schließlich vollständig gesiegt.

Vorkommen. Basophile Punktierung ist häufig im Blute vieler Anämien und vieler Krankheiten, selbst ohne Anämie. Auch bei klinisch gesunden Leuten kann man vereinzelte Exemplare dieser Zellen entdecken (s. besonders Trautmann). Wie leicht basophile Punktierung auftreten kann, zeigt ihr Erscheinen nach Einnahme von Hb.-Präparaten oder schon nach Genuß von Blutwürsten.

Basophile Punktierung ist bei jeder Anämie gefunden, aber auch bei jeder, ja selbst der schwersten, auch vermißt worden. Mithin kann die Veränderung nicht durch die Anämie als solche entstehen, sondern muß von bestimmten biologischen Bedingungen während des Verlaufes der Anämie abhängen.

Bei perniziöser Anämie ist die Punktierung nur zeitweise häufig, sehr oft ganz spärlich, ab und zu völlig fehlend, dabei gehört das reichliche Vorkommnis zu den Seltenheiten, so daß ich völlig die Ansicht von Schleip (1909) teile, wonach die basophile Punktierung bei Biermerscher Anämie „gar keine Rolle" spielt, also bei einer Anämie, deren toxogene Genese so gut wie allgemein anerkannt ist.

Bei posthämorrhagischer Anämie kommt die basophile Punktierung vor, aber, wie ohne weiteres zugegeben werden muß, im allgemeinen nicht häufig und nur in gewissen Stadien.

Dabei muß ein Unterschied gemacht werden zwischen Blutung nach außen oder nach innen (Boellke). Bei Blutung in das Innere des Körpers mit nachfolgender Aufnahme von Hb. durch den Organismus ist das reichliche Auftauchen basophil punktierter R. nichts Seltenes. Bei Blutung nach außen erwähnt P. Schmidt (Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 549) das Vorkommen als „oft, aber als spät". Kell sah nach jeder stärkeren Blutung am 1. und 2. Tage polychromatische R., am 3. und 4. Tage dann basophil punktierte. Wichern und Pietrowski fanden nach jeder Art Blutverlust die punktierten R. rascher als Polychromasie.

Bei Tieren zeigt sich bei experimenteller posthämorrhagischer Anämie (Sabrazès, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1900, Meerschweinchen; Blumenthal u. Morawitz, P. Schmidt bei Mäusen, Askanazy) die basophile Punktierung ziemlich leicht und reichlich; aber es besteht insofern ein Unterschied gegenüber dem Menschen, als bei vielen Tieren diese Veränderung der R. schon normal oder doch schon auf die geringfügigsten Ursachen hin auftritt.

Bei *Chlorose* findet man oft wenige basophil punktierte R., mitunter aber zahlreiche (eig. Beob., Pappenheim, Askanazy, Türk, Lutoslawski u. a.), massenhaft aber am 2.—3. Tage nach starker Eisentherapie mit enorm vermehrter Polychromasie, wenn eine rapide Besserung einsetzt: eig. Beob. S. 293.

Sehr bekannt und wichtig geworden ist das zuerst von Behrend (1899) festgestellte Auftreten bei *Bleivergiftung*, doch ist ein massenhaftes Vorkommnis (nach eigenen Erfahrungen an über 200 Fällen) nur bei erheblicher Anämie zu erwarten. Bei den Patienten mit fehlender oder sehr geringer Anämie sind die punktierten R. fast immer spärlich vorhanden und können in nicht seltenen Fällen vollkommen fehlen! Siehe Kapitel Bleiintoxikation.

Meyer und Speroni bemerken auch ein außerordentliches Schwanken bei Bleivergiftung, an einem Tage vollkommen fehlend, am anderen in großer Menge. Ähnlich betonen Strauß und Rohnstein die fehlende Parallele zur Schwere der Bleivergiftung.

Beim neugeborenen Menschen fehlt nach Grawitz die Veränderung; aber König hat sie, wenn auch selten (4 von 101) gefunden und fast immer in Normoblasten. Bei neugeborenen Mäusen ist sie von Sabrazès konstatiert.

Bei Embryonen galt lange Zeit (Engel, Bloch, Schmidt) das Vorkommen nur für Mäuse, so daß Bloch glaubte, es liege vielleicht doch etwas Besonderes vor, das nur den R. des embryonalen Mäuseblutes zukomme. Es ist mir aber 1908 bei systematischen Untersuchungen gelungen, *basophile Punktierung bei allen Tieren zur Embryonalzeit* und auch beim Menschen zu entdecken, freilich nur in gewissen Stadien, dann aber massenhaft bis zu 70 und mehr Prozent der vorhandenen R. Die Bestätigung meiner Befunde erfolgte durch Ferrata, v. Stark, Askanazy, Fischer, König, Schilling.

In der frühesten Embryonalzeit fehlt basophile Punktierung zuerst, wird nachher sehr reichlich, nach Ferrata bei allen Tieren zu jener Zeit, in der die erste Generation der Blutzellen entkernt wird. In späterer Embryonalzeit wird die Punktierung seltener oder fehlt gänzlich.

In der Arbeit Kuschljanska zeigte ich, daß beim Embryo die blutbildenden Organe noch wesentlich mehr punktierte R. zählen als das Blut.

So bot das Blut eines 1 cm langen Mausembryos 30%, die Leber 43%, das Knochenmark 48%, und ein 2 cm langer Meerschweinchenembryo Blut 30% und Leber 39% punktierte R.

Im Knochenmark des Erwachsenen ist basophile Punktierung nicht reichlich, nach Weidenreich nur so reichlich wie im Blute.

Dasselbe gilt aber nach Sabrazès auch für die Howellkörper, die prozentlich im Knochenmark auch nicht reichlicher als im Blute vorkommen, obwohl sie doch fraglos dem Marke entstammen.

Es gibt zahlreiche Fälle, in denen im Knochenmark ein negativer Befund zu verzeichnen ist, selbst wenn das Blut im Leben die Punktierung darbot.

Ich habe aber darauf hingewiesen, daß vor dem Tode auch im peripherischen Blute jede Spur der Veränderung vermißt wird, so daß die zumeist negativen Markbefunde nicht erstaunlich sind.

Nun gibt es aber doch Beobachtungen, und zwar bei aplastischer aregenerativer Anämie, in denen das Blut nie punktierte R. bietet, wohl aber das Knochenmark.

Auf einen solchen Fall (s. Abbildung 3. Aufl., Taf. II, Abb. 4) habe ich bereits früher hingewiesen; neuerdings berichten Carslaw und Dunn über eine völlig analoge Beobachtung von aplastischer Anämie, im Blute keine, im Knochenmark „zahlreiche“ punktierte R. Auch Fischer traf im Leichenblut perniziöser Anämie keine, wohl aber auf Schnittfärbungen im Knochenmark. Mitunter sieht man im Knochenmark Normoblasten mit Punktierung, während die Erythrozyten unverändert sind (eigene Beobachtung bei kavernöser Tuberkulose), Sabrazès bei Benzinvergiftung von Tieren, Bloch bei jauchigem Empyem. Reggiani traf bei bleivergifteten Meerschweinchen punktierte R. zuerst im Knochenmark und erst später im Blut. Ferner berichtet mein Schüler Fischer über den Nachweis der basophilen Punktierung in Normoblasten und Mitosen beim Menschenembryo mittels Schnittfärbung in Leber, Thymus, Pankreas, Milz, Knochenmark, Thymus- und Lymphdrüsen, endlich Ferrata und Alexieff im Knochenmark bleivergifteter Tiere. Desgleichen konnte Walterhöfer bei Giftanämien von Kaninchen im Knochenmark massenhaft basophile Punktierung, und zwar ausschließlich in Normoblasten feststellen, selbst wenn im peripheren Blute die Veränderung gefehlt hat.

Die Lagerung der Punktationen in den Erythrozyten finde ich insofern bemerkenswert, als an hämoglobinfreien Stellen, z. B. bei starker Dellenbildung, niemals ein einziges Körnchen gesehen werden kann, sondern stets nur in der hämoglobinhaltigen Zone, wenn diese auch noch so schmal ist. Dieses Verhalten ist ungemein prägnant.

Damit ist völlig ausgeschlossen, daß die Körnchen der Erythrozytenmembran angehören könnten oder Niederschläge auf diese Hülle darstellten (Weidenreich). Ich habe übrigens wiederholt gesehen (s. 3. Aufl.), daß ausgequetschte Normoblastenkerne in der schmalen Protoplasmaschicht, die sie umgibt, aufs deutlichste basophile Punktierung zeigen, wodurch wiederum die Beziehung zur Membran ausgeschlossen ist.

Dietrich und Schilling beobachteten die Punktierung im Dunkelfeld, als dunkle Lücken; dabei erschien der Hb.-Rand wie ausgezähnt. Diese Autoren verlegen daher die Punktierung jenseits der Membran, aber direkt über die Hb.-Schicht. An der gleichen Stelle liegen nach Schilling auch die vital färbbare Substanz und die Polychromasie.

Auch nach Saar sind die Körnchen sehr leicht im Dunkelfeld sichtbar, ebenso nach Ferrata und Boselli ungefärbt sichtbar und präagonal färbbar.

Dagegen kann die Punktierung im ultravioletten Lichte nicht bemerkt werden (Grawitz und Grünefeld), wobei entweder daran zu denken ist, daß keine Chromatinsubstanz vorliegt, oder daß das Hb. dabei feinere Differenzierungen verdeckt. Dagegen geben v. Schrötter (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**) bei Methylalkoholfixation und Michaelis (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**, 195) an, die Körnchen doch gesehen zu haben.

Von großer Bedeutung für die *Auffassung der basophilen Punktierung* ist das gleichzeitige Vorkommen in der gleichen Zelle mit Kernen, Kerntrümmern, Howellkörpern, Ringkörpern, Polychromien, also alles Erscheinungen jugendlicher Zellen.

Dagegen wird Blut durch längeres Aufbewahren zwar leicht polychromatisch, nie aber punktiert (Bodon, Hirschfeld, eigene Beobachtung).

Für die Ableitung der *Genese der basophilen Punktierung* eröffnen sich viele Möglichkeiten. Ich bin, wie auch früher (vgl. 1. Aufl.), obwohl ich öfters als Anhänger der Kernabstammung zitiert werde, in dieser Frage nicht so entschieden wie in dem meines Erachtens viel wichtigeren Problem der Regenerations- oder Degenerationsbewertung.

Die ersten Autoren, die basophile Punktierung gefunden hatten, schlossen zuerst auf *Kerngenese*, vornehmlich wegen der häufigen ringförmigen Lagerung der Körnchen um den oft nicht intakten Kern und wegen des gleichzeitigen Auftretens der Erscheinung mit Erythroblasten.

Nachher ist besonders Grawitz für eine Protoplasmadegeneration eingetreten, entstanden durch Gifteinfluß, und er hat seine Anschauung hauptsächlich durch tinktorielle Verschiedenheiten begründet, indem bei Romanowskyfärbungen die Punktationen blau, die Kerne rot, bei Pyronin-Methylgrünfärbung die Punktierung rot, die Kerne blaugrün erschienen. Diese Darstellung ist zweifellos im ganzen richtig, doch gibt es eine Reihe von Ausnahmen.

1. Bei den Romanowskyfärbungen tingieren sich pyknotische Kernteile auch blau (Sabrazès et Muratet, Meyer und Speroni, Meyer-Rieder, Domarus), ferner nehmen ja, wie ich stets betont habe, auch die Nukleolen nur die blaue Farbe an.

Sodann mache ich aufmerksam auf die S. 118 beschriebenen, von mir zuerst in Fol. haematol. **5** geschilderten eigenartigen Kernabschnürungen an Megaloblasten, die den sicheren Beweis dafür liefern, daß feine Kernabbröckelungen blau werden können. Auch v. Prowazek beschreibt bei Reptilien Kernabschnürungen, die bei Giemsa blau werden.

Nocht (1902) und Schmidt (1908) bemerken, daß alle Farbnuancen zwischen Rotviolett und Blau bemerkt werden, und auch Weidenreich möchte auf die „mehr violette" Färbung der Kernfragmente und die „mehr blaue" Tinktur der Körner kein allzu großes Gewicht legen. Ringkörper kann man nicht nur wie gewöhnlich rot, sondern auch blau bekommen, und doch sind auch sie karyogener Abstammung.

Besonders wichtig erscheinen auch die Versuche, bei Tieren mit Dauerkernen die Punktierung hervorzurufen. Sabrazès untersuchte das Blut von Tauben, die ja die Erythrozytenkerne nie verlieren, unter Bleiwirkung, fand Blasserwerden des Kernes und Polychromasie, und nahm eine pathologische Karyolyse durch Blei an. Erich Meyer und Speroni erzielten bei Hühnern auch nie basophile Punktierung und betonen, es

wäre nicht einzusehen, weshalb Warmblüter mit Dauerkernen die Granulation nicht auch zeigen sollten, wenn diese eben nicht durch den Kernuntergang bedingt wäre. Dagegen gab das Vogelblut die Granulation bei der Aufbewahrung im Brutschrank und bei der Autolyse, nie jedoch Blut ohne kernhaltige R., wie ja bei der Nekrobiose des Blutes die Granulation stets vermißt wird. Schilling erklärt allerdings diese Granula für nicht identisch.

2. Auch die Pyronin-Methylgrünfärbung färbt Kernreste und Howell-Jollykörper zuweilen auch rot (Sabrazès und Muratet, die zu dem Schluß kommen, daß Kernreste sich nicht wie normale Kerne färben, ebenso Jolly); auch König schildert „übergangsfarbene Granula" bei chronischer Bleivergiftung.

Sodann erhielt G. Schwarz (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**. 1905) in einer unter Ehrlich und Weigert gemachten Arbeit an Plasmazellen Kerndegenerationen, die sich mit Pyroninmethylgrün rot färbten. Der Autor deutet diesen Befund denn auch ganz speziell dahin, daß die Boellke-Grawitzsche Argumentation gegen die Kernabstammung der basophilen Erythrozytengranulation unrichtig sei. Auch Unna hat große Bedenken gegen eine solche Deduktion vorgebracht. Ebenso habe ich bereits früher darauf aufmerksam gemacht, daß die Nukleolen bei Pyronin-Methylgrünfärbung sich rot färben. Auch die doch zweifellos karyogenen Ringkörper färben sich nach Ferrata rot wie grün. Zu beachten ist endlich, daß Pyroninfärbung nur bei Hitzefixation gelingt.

Mithin kann man doch wohl den tinktoriellen Gründen keine allzu große Beweiskraft beilegen, um so mehr, als es ja so überaus nahe liegt, nicht an normale, sondern an veränderte Kernsubstanz zu denken.

In diesen Überlegungen hat Pappenheim die Fragestellung noch genauer präzisiert, indem er die Ableitung aus dem Basiplastin des Kernes als möglich hinstellt, da dieser Genese von vornherein keine chemisch-tinktoriellen Gründe entgegenstehen. Ich habe übrigens auch niemals von Chromatinableitung gesprochen, sondern von möglicher Kern- oder Nukleinabstammung. Dasselbe hebt auch Sabrazès für sich hervor.

Für Kernabstammung tritt ferner v. Domarus ein, indem er berichtet, daß Erythroblastenkrisen und Schübe von basophilen Punktierungen zuweilen regelmäßig miteinander abwechseln.

Am entschiedensten sprach sich Ferrata für Kerngenese aus, weil bei Embryonen oft 2—3 Körnchen, dem Kern anliegend, oder um Jollykörper herum, oder ringförmig als Körnchenkranz um den Kern getroffen wurden, an dem mitunter noch eine peripherische Schicht bei Pyroninmethylgrün rot getroffen werde. Ferrata ist der Überzeugung, daß Parachromatin aus dem arrodierten Kern austritt. In seinem neuen Lehrbuche vertritt er jetzt aber eine Konglutination basophiler Protoplasmasubstanzen, bemerkt indessen, diese Zellen entsprächen einem embryonalen Typ und wären Analoga der Megaloblasten, eine Ansicht, die ich freilich für viel zu weitgehend halte.

Wenn man die Anordnung mancher Punktationen in Schleifen oder in Kreisen sieht, so drängt sich auch die Ableitung aus Ringkörpern auf, immerhin könnte dieser Modus nur für einen Teil der Fälle gelten, da z. B. im embryonalen Blute Ringkörper fehlen.

Die Beobachtung basophiler Punktierungen in Mitosen eröffnet eine weitere Hypothese. Allerdings ist oft diese Art der Punktierung in Mitosen entschieden nicht ganz mit der gewöhnlichen übereinstimmend, doch würde nur ein kleiner Schritt zur vollen Identität genügen. Es wäre dann sehr leicht zu verstehen, warum bei Fehlen einer Reaktion oder bei den Zuständen sub finem vitae die Punktierung sehr selten wird und oft vollständig verschwindet.

Zu beachten ist auch die leicht festzustellende Tatsache, daß bei schweren Bleivergiftungen die meisten Punktationen grobe, bei leichten oder in Ausheilung begriffenen Fällen aber feine Körnchen sind, wie überhaupt vieles dafür spricht, daß sich die Körner ziemlich rasch in der Zelle auflösen können.

Zahlreiche Autoren treten für die *Ableitung aus der Polychromasie* des Protoplasmas ein, ohne dabei, Grawitz ausgenommen, einen degenerativen Prozeß im Auge zu haben (Pappenheim, Schilling u. a.). Das Zusammentreffen von Polychromasie und basophiler Punktierung ist sehr häufig und habe ich z. B. bei über 200 Bleivergiftungen auch *nicht ein einziges Mal* vermißt. Für den Anhänger der regenerativen Bedeutung der Punktierung ist diese Parallele ja nicht auffallend, immerhin ist sie nicht durchgreifend; so erwähnt Stäubli bei experimenteller Trichinosis enorm viel polychromatische, aber keine punktierte, und mir ist immer aufgefallen, wie in der späteren Embryonalzeit bei Tierembryonen massenhaft polychromatische, aber keine punktierte vorkommen oder nur ganz spärliche. Ähnliche Beispiele ließen sich noch mehr anführen, z. B. Fälle hämolytischer

Anämie. Als notwendigen Ausgang der Polychromasie kann man daher selbst unter pathologischen Verhältnissen die Punktierung nicht ansprechen.

Freilich ist es ja verführerisch, aus der allerfeinsten Körnchenmasse der Polychromasie bei den leichteren Schädigungen eine feinere, bei den schweren eine grobe Verklumpung abzuleiten. Indessen bestehen doch auch zwischen den chemisch-tinktoriellen Verhältnissen der Polychromasie und der Punktierung gewisse Differenzen, so das Versagen der Pyroninmethylgrünfärbung bei nicht durch Hitze fixierten Punktierungen, dann in der Hämatoxylinfärbbarkeit. Es ist auch nicht richtig, daß bei guter Ausbildung der Punktierung keine Restfärbung von Polychromasie bleibe (Schilling).

Es bleibt jetzt endlich als letzte Ableitungsmöglichkeit diejenige, es liege ein rein degenerativer, durch Gifteinfluß in der Zirkulation entstandener Prozeß vor (Grawitz und seine Schule), der das Protoplasma betreffe. Diese Erklärung halte ich für widerlegt

1. durch den Nachweis des massenhaften Vorkommens basophiler Punktierung im Embryonalblut aller Tiere.

Welches schwere Gift sollte denn bei gesunden Embryonen 70% und mehr der Erythrozyten zur Degeneration bringen?

2. durch das Vorkommen bei reinen experimentellen Blutungsanämien, ohne jeden Gifteinfluß;

3. durch den im folgenden durchgeführten Nachweis, daß die Punktierung zwar als pathologisches oder embryonales Vorkommnis aufzufassen ist, aber unbedingt als *regeneratives Symptom*.

Einzelne Autoren sind sogar bei einseitiger Berücksichtigung der Bleibefunde zur Annahme einer Bleiverbindung in den Punktationen gekommen, so Grünefeld, dann Keil in einer unter Kobert durchgeführten Arbeit.

Abgesehen davon, daß der Eintritt von Pb-Ionen in die Erythrozyten bisher nie als möglich angesehen worden ist, entzieht das embryologische Studium derartigen Theorien jeden Boden.

Auch die Annahme von Grawitz, R. würden bei ihrer Aufnahme durch den Organismus toxisch wirken, darf wohl als unrichtig zurückgewiesen werden. Hb. und dessen Präparate kennen wir bisher doch als Mittel für Blutregeneration. Oorthuyt spricht sich beim Studium der Punktierung nach Blutpräparaten entschieden in diesem wohl allgemein anerkannten Sinne aus, desgleichen Askanazy. Wichtig ist auch der Befund von Morawitz, daß bei Blutfütterung zweifellos junge R. auftreten, bewiesen durch die Methode der Sauerstoffzehrung.

Hierzu kann ich bemerken, daß ich bei einem Selbstversuche nach Genuß von Blutwurst über 30 Tage lang basophil granulierte R. in meinem Blute besaß, und daß am 23. Tage sogar 2 Normoblasten auftauchten, die man doch wohl nur als regenerative Elemente deuten kann. Die lange Dauer dieser Veränderung erklärt meines Erachtens das gelegentliche Vorkommen der Körnelung bei Gesunden ohne ersichtbare Ursache.

Überblicken wir also nochmals die Theorien über die Genese der basophilen Punktierung, so müssen wir leider ein non liquet aussprechen und den Satz wiederholen, den ich in der 1. Auflage als Schlußergebnis niedergelegt habe: jedenfalls ist also die Ableitung aus Kern oder Protoplasma noch nicht entscheidend gelöst, für Kernabstammung spricht aber außerordentlich Vieles, besonders Biologisches.

Verschiedene Autoren nehmen eine mehrfache Entstehung an. Damit ist aber wenig geholfen, solange kein einziger Modus gesichert feststeht. Bei der morphologischen Übereinstimmung der Punktationen unter allen Verhältnissen des Vorkommens ist die polygenetische Ableitung auch nicht besonders wahrscheinlich.

Unser Hauptinteresse beansprucht aber der *Nachweis* des *regenerativen Charakters der Punktierung*. Zunächst sind alle Argumente für die degenerative Natur widerlegt, nämlich

a) das Fehlen im Knochenmark (vgl. S. 124), wo für Anämien sogar das ausschließliche Vorkommen im Knochenmark bewiesen ist, und das reichlichere Vorkommen in den blutbildenden Organen des Embryos gegenüber der *Zirkulation* (Kuschljanskaja), und wo auch das Verhalten der Kernreste

berührt wird, die im Knochenmark nicht häufiger als in der Zirkulation getroffen werden;

b) die rein toxogene Genese durch die embryonalen Befunde und die experimentellen Aderlaßanämien. Auch besteht keine Parallele zwischen der Schwere der Anämie und dem Grad der Punktierung.

So habe ich sie in den schwersten Stadien der perniziösen Anämie in einer ganzen Reihe von Fällen ausnahmslos entweder völlig vermißt oder nur noch sehr vereinzelt gefunden, aber in enormer Zunahme, sobald unter Arsentherapie Hb.- und R.-Zahl in die Höhe gingen. Dabei lagen stets Fälle kryptogenetischer, wie die meisten Autoren annehmen, toxogener Natur vor.

Dieselbe Erfahrung hat schon Bloch bekanntgegeben; auch Kurpjuweit sah die granulierten Zellen in einem Falle von perniziöser Anämie kurz vor dem Tode nicht mehr, Litten nur noch sehr selten. Schmidt traf sie erst bei der evidenten Besserung von Anämien, so besonders bei Malaria; sie verschwinden (Plehn) mit Schwarzwasserfieber und treten erst in der Rekonvaleszenz auf, desgleichen verhalten sie sich bei der Hämoglobinurie des Rindes (Kossel).

Schleip und Hildebrandt trafen die Granulation bei der Remission einer Leukämie bei R.- und Hb.-Zunahme sehr reichlich, nachdem sie vorher vergeblich danach gesucht hatten. Türk (Klin. Hämatol.) sah die größte von ihm beobachtete Zahl auch bei der Arsenremission einer Leukämie, ohne irgend wesentliche Anämie; ja selbst bei tödlicher Bleianämie (40% Hb.) wurden die Körnchen von Wolff (Zeitschr. f. klin. Med. **45**) vermißt, während sie bekanntlich sonst bei Blei oft reichlich vorhanden sind. Besonders überzeugend ist die Beobachtung von Stadler: tödliche Bleivergiftung mit allmählichem Verschwinden der basophil punktierten R. — Dasselbe erwähnt Schnitter.

Jawein konstatierte das Auftreten dieser Zellen erst nach der Abtreibung eines Botriozephalus, Esser bei Barlow erst mit der Besserung, Schaly sah bei tödlichen Darmleiden vor dem Tode keine mehr, trotz enorm zahlreicher Normoblasten, Takasu traf bei Beriberi mit Beginn der Besserung am reichlichsten punktierte R., Klieneberger erklärt sie als Zeichen der Regeneration bei der Malaria.

Als eines der allerwichtigsten Argumente für die Regeneration und gegen Degeneration hatte ich das *Fehlen basophiler Punktierung bei aplastischen Anämien* hingestellt und zuerst mit den Fällen Naegeli-Krantz (aplastische Botriocephalusanämie, Abbildung 3. Aufl., Taf. II, Abb. 4), Engel und Hirschfeld belegt. Seither sind andere aplastische Anämien publiziert worden, und stets hat bisher die Punktierung gefehlt; Fälle von Askanazy, Ricca-Barberis, Carslaw und Dunn, Ziegler (Fall III), Blumenthal, Morawitz usw.

Die beiden letztgenannten Autoren haben basophile Punktierung auch bei experimenteller aplastischer Anämie bei Atrophie des Knochenmarkes „gänzlich vermißt“ und nur bei lebhafter reaktiver Tätigkeit dieses Organs gefunden.

In all diesen Fällen belehrt das Fehlen der Mitosen, der kernhaltigen R., der Polychromasie und der Kernreste, Ringkörper usw., daß jede Regeneration im Blute vermißt wird, während doch an der Anwesenheit schwerer Blutgifte nicht gezweifelt werden kann.

Das Fehlen bei den schwersten Anämien und das Auftreten mit der Besserung ist aber zweifellos einwandfrei bewiesen, ganz besonders in den ersten Tagen der Eisentherapie bei Chlorose (Naegeli).

Durch exakte Zählungen besonders überzeugend ist meine Beobachtung bei Anaemia pseudoleukaemica infantum.

Zweijähriges Mädchen, Anaemia pseudoleuk. inf. klinisch und hämatologisch typisch. 9. Dez. Hb. 35, R. 1,612, L. 12 000, 1250 basophil gekörnte R.

16. Dez. Befinden unverändert. Anämie gleich. 1100 basophil gekörnte R. Jetzt Fowlersche Lösung, außerordentlich rasche Besserung.

8. Jan. schon Hb. 75, R. 3,4! L. 12 000 (jetzt neutrophile Leukozytose, vorher Lymphozytose). 17 160!! basophil granulierte R.

Das Kind war kurze Zeit später völlig geheilt und ist auch heute nach Jahren, ohne Rückfall, am Leben geblieben und völlig gesund.

Von der größten Bedeutung ist auf diesem Gebiete einer biologischen Fragestellung das *Tierexperiment*, und dieses spricht entschieden genug.

Grawitz wollte später (nicht so früher) dem Tierexperiment in der vorliegenden Frage eine Bedeutung absprechen, weil in der Tat die Tiere oft die Granulation aus unerklärten Gründen besitzen; dagegen erschien ihm der Tierversuch gestattet zur Beant-

wortung, ob Licht und Wärme, Nässe und Kälte R.-Degenerationen machen. Tödliche Bleiintoxikation muß aber jedenfalls ganz anders zwingende Verhältnisse schaffen als die genannten Temperatur- und Lichtschwankungen, die für das Tier sehr wohl völlig irrelevant sein könnten. So fanden White und Pepper die Körnchen bei Menschen nicht, die lange Zeit der größten Hitze ausgesetzt gewesen sind. Bei Lutoslawski ergab das Tierexperiment fast mit mathematischer Sicherheit die gleichen Resultate, so daß jeder Zufall undenkbar ist.

Schon Sabrazès hatte gezeigt, daß nur chronische, nicht akute Bleiintoxikation die Körnchen erzeugen kann. Bei vorsichtiger Dosis werden sie allmählich zahlreicher; aber jede zu starke Bleidosis verscheucht sie, und endlich tritt (bei gleichbleibender Dosis!) eine Abnahme und vor dem Tode des Versuchstieres das völlige Verschwinden ein. Diese Versuche hat Lutoslawski unter meiner Leitung vollkommen bestätigt und in vielen Beziehungen erweitert. So ergab sich, daß Jodkalium das Tier retten konnte, wenn bereits die präagonale Verminderung aufgetreten war, und jetzt zeigten sich die Körnchen sehr reichlich bei der Genesung. Klinische Parallelen zu diesem Versuche haben wir in Mengo kennengelernt.

Auch Ribadeau-Dumas, Ferrata und Hertz haben diese Erfahrungen mit experimentellen Bleiintoxikationen völlig bestätigt.

Diese konstanten Befunde des Tierexperimentes beweisen, daß eine Organfunktion bei der Entstehung der basophil punktierten R. im Spiele ist. Nur ein Organ kann auf mäßige Reize hin reagieren, auf intensive versagen (Insuffizienz) und vor dem Tode sich völlig erschöpfen. Das periphere Blut ist kein Organ. Auf mehr „Gift" müßten unbedingt mehr Zellen degenerieren; daher ist auch folgerichtig das Gesetz von der Parallele mit der Schwere der Intoxikation aufgestellt worden; aber dieses Gesetz ist völlig widerlegt, im Experiment wie in der Klinik. Das Knochenmark ist ein Organ; von ihm kennen wir unter den verschiedensten Umständen Auftreten einer Reaktion bei mäßig intensivem Reize und das Versagen bei zu starkem Reize.

Dieses erdrückende Beweismaterial, das von Jahr zu Jahr weiter sich anhäuft, zwingt uns zu der Auffassung: *basophil punktierte Erythrozyten sind Produkte einer embryonalen oder pathologischen Reaktion des Knochenmarkes, sie sind klinische Zeichen einer pathologischen Regeneration,* unter keinen Umständen das Erzeugnis einer im peripheren Blute unter „Gift"einfluß entstandenen Degeneration.

Sämtliche Autoren, die seit 1906 an die Lösung des Problems herangetreten waren, haben sich für Regeneration entschieden, und mehrere frühere Anhänger der Degenerationstheorie haben ihren Standpunkt verlassen (Askanazy, Pappenheim, Stark), so daß König mit Recht den Satz ausgesprochen hat: Wie kann man noch an der Degenerationstheorie festhalten?

Literatur über basophile Granulation der R.

Alexieff, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1911. — Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **144**. — Askanazy, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893; **64**. 1907. — Béclère, Cpt. rend. de la soc. de biol., 3. IV. 1909; Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1909, S. 333. — Behrendt, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, V.-B. Nr. 42 u. 44. — Bloch, Zeitschr. f. klin. Med. **43**. 1901; Berl. klin. Wochenschr. 1900. — Blumenthal, Fol. haematol. **7**, 313. — Blumenthal u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1907. — Böckelmann, Fol. haematol., Suppl. **4**, 231. 1907. — Boellke, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**. 1904. — Borchardt, Zit. bei Bloch, 1901. — Van dem Borne, Fol. haematol. **2**, 808. 1905. — Brandenburg, Med. Klin. 1909, Nr. 1. — Büsing, Inaug.-Diss. Rostock 1904. — Caminiti, Ziegl. Zentralbl. **17**. 1906. — Carslaw and Dunn, Glasgow med. journ. 1910. — Charron, Inaug.-Diss. Bordeaux 1909. — Cohn, M., Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 6. — David, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1908. — Dietrich, Fol. haematol. A. **9**, 297. — v. Domarus, Fol. haematol. **5**, 442. — Ehrlich, Charité-Ann. 10. 1885; Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte 1904. — van Emden u. Kleerekoper, Fol. haematol. **1**, 400. — Engel, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29. — Esser, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 17. — Ferrata, Fol. haematol., Suppl. **4**, 33; **8**, 392; **9**, 95; A. **9**, 253. Lit.! Fol. clin. **2**. 1909. — Ferrata u. Boselli, Fol. haematol. **11**, 76. 1910. — Fischer, S. 258. — Foà, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5**. 1889. — Galperin, Inaug.-

Diss. Bonn 1908. — Georgopulos, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1704. — Gilbert, Acad. roy. de méd. Bruxelles **22**. 1908. — Grawitz, Lehrbuch. Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 36; 1901, Nr. 52; Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 9; 1901, Nr. 24 u. 46; 1905, Nr. 19; Zeitschr. f. klin. Med. **21**. — Hamel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**, **71**; Dtsch. med. Wochenschr. 1902. — Heinz, Med.-naturw. Arch. 1908. — Hertz, Fol. haematol. A. **9**, 294; A. **10**, 419; Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1912, S. 29. — Hill, Scott. med. journ. 1906. — Jawein, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 35; 1902, Nr. 9. — Jolly et Vallée, Cpt. rend. de la soc. de biol., 3. XI. 1906; 13. IV. 1907. — Jolly, Arch. of anat. micr. **9**. 1907. — Keil, Inaug.-Diss. Rostock 1901. — Kell, Inaug.-Diss. Leipzig 1913. — Klein, Wien. med. Presse 1896. — Kontorowitsch, Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35. — König, Fol. haematol. A. **9**, 278. — Krebs, Inaug.-Diss. Berlin 1892. — Kreibich, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 695. — Kuschljanskaja, Inaug.-Diss. Zürich 1908. — Lafitte, Inaug.-Diss. Bordeaux 1907. — Landau, Fol. haematol. **5**, 530. — Lazarus, Die Anämie. Nothnagels Samml. I. u. II. Aufl. Dtsch. med. Wochenschr. 1896. — Litten, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 44. — Löwenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1902. — Lurje, Russky wratsch 1904. — Lutoslawski, Inaug.-Diss. Zürich 1904. — Majkowski, Inaug.-Diss. München 1904. — Masing, Inaug.-Diss. Dorpat 1908; Fol. haematol. **8**. — Maurer, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **24**. 1900. — Mennacher, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1909. — Erich Meyer, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1911, S. 113. — Meyer, Erich, u. Speroni, Münch. med. Wochenschr. 1906. — Meyer u. Rieder, Atlas S. 34. — Möller, Fol. haematol. **18**, 61. — Morawitz u. Itami, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 1910. — Moritz, Dtsch. med. Wochenschr. 1901; Petersb. med. Zeitschr. 1901. — Morris, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1907, S. 198; Intern. Med. 1909. — Naegeli, Münch. med. Wochenschr. 1904; Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1904, Nr. 6, S. 204; Fol. haematol. **5**. 1908. — Noorden, Charité-Ann. 1892. — Oorthuyt, Inaug.-Diss. Leiden 1904. — Pappenheim, Fol. haematol. **1**, 402, 725; **2**, 807, 808, 809; **3**, 357; **4**, 389—390; Suppl. **4**, 46, 321, 322; **5**, 442, 513, 535; **6**, 61, 179; **7**, 19; **9**, 86, 313; A. **9**, 302, 572; Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 989. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 28. — Pol, Inaug.-Diss. Heidelberg 1905. — Reckzeh, Berl. klin. Wochenschr. 1902. — Reggiani, Fol. haematol. **11**, 139. — Reitter, Wien. klin. Wochenschr. 1902. — Ribadeau-Dumas, Arch. gén. de méd. 1903. — Sabrazès, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1214; Fol. haematol. **5**, 339 (Knochenmark); A. **9**, 103; Cpt. rend. de la soc. de biol., 3. V. 1907. — Sabrazès et Muratet, Fol. haematol. **4**, 609. — Sabrazès, Bourret, Léger, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1900; Actes Soc. Linn. Bordeaux **55**. 1900. — Samele, Morgagni 1906. — Schaly, Fol. haematol. **9**, 211. — Schauman, Zur Kenntnis d. sog. Botr.-An. Berlin 1894. — Schilling, Fol. haematol. A. **11**, 327 (eingehende Übersicht!); Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**; in Mense, Tropenkrankheiten; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 21. 1919; Virchows Archiv **234**, 548, 1921. — Schleip, Atlas. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2344. — Schleip u. Hildebrand, Münch. med. Wochenschr. 1905. — Schmidt, P., Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 44; Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 13; Exp. Beitr. z. Pathol. d. Blutes. Jena 1902; Sitzungsber. d. biol. Abt. d. ärztl. Vereins. Hamburg 1902; Arch. f. Hyg. **63**; Arch. f. mikr. Anat. **72** u. **73**. 1908; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**. — Schnitter, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**. — Schwalbe u. Solley, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. — Simon, Amer. journ. 1903. — Skornjakoff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101**. 1910. — Sperroni, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1907, S. 36; Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris **81**. 1907. — Stadler, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1912, S. 145. — Stark, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 623; Jahrb. f. Kinderheilk. **69**. — Stäubli, Volkmanns klin. Vortr. 1909, Nr. 543. — Stengel, Amer. journ. 1902. — Strauß, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 37. — Strauß u. Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901. — Takasu, Fol. haematol. **1**, 501 u. 502. — Tiberti, Fol. haematol. **10**, 165 (bei exp. Anämie). — v. Torday, Pester med. chirurg. Presse 1905. — Trautmann, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1371. — Türk, Vorlesungen S. 258 u. Naturf.-Vers. Köln 1908. — Waledinsky, Ber. d. kais. Univ. Tomsk 1906. — Walterhöfer, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 113. 1913. — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **69**. 1906; Ergebn. d. Anat. u. Entw. **13** u. **16**; Fol. haematol. **3**, 188; Arch. f. mikr. Anat. **72**. 1908. — White and Pepper, Amer. journ. 1901. — Wichern u. Pietrowski, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 533. 1912. — Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1902; Zeitschr. f. klin. Med. **45**.

Pathologisches Wiederauftreten der Erythropoese.

Zu den interessantesten biologischen Erscheinungen gehört das Wiederauftreten der Blutbildung in Organen, die nur in ferner Embryonalzeit hämopoetisch tätig gewesen sind. Dieses Erwachen ist ja ein biologischer Atavismus,

und zwar nicht nur in morphologischer, sondern sogar in funktioneller Beziehung. Die Existenz der Erscheinung war lange Zeit bestritten worden (z. B. Neumann), und selbst Ehrlich (Die Anämie) und Grawitz (noch 2. Aufl.) verhielten sich durchaus ablehnend.

Selbstverständlich ist mit dem Auffinden einiger kernhaltiger R. auf Ausstrichpräparaten der Milz und Leber zunächst nicht viel bewiesen, namentlich wenn Erythroblasten während der Krankheit im Blute gekreist haben. So könnte man ja jedes beliebige Organ als hämopoetisch ansprechen. Wenn aber im Verlaufe einer klinischen Beobachtung kernhaltige R. gefehlt haben oder spärlich gewesen sind, bei der Sektion aber in Milz, Leber und Lymphdrüsen auf Abstrichen reichlich, ja massenhaft gefunden werden, wenn außerdem neben jungen und alten Normoblasten wie gewöhnlich auch Myelozyten auftauchen, dann kann kein Zweifel bleiben, daß tatsächlich wieder wahre Blutbildung erwacht ist. Histologische Präparate ergeben dann den vollen Beweis und zeigen auch eigentliche Herde der Blutbildung, und zwar verläuft die Erythropoese, die uns hier vorläufig allein beschäftigt, intrakapillär in erweiterten Blutgefäßen, so in der Leber in den mächtig dilatierten intraazinösen Kapillaren, in der Milzpulpa und hier in erweiterten Venen, in den Lymphdrüsen in Kapillaren der Marksubstanz. Aber auch extrakapillär kann man Erythropoese im Bindegewebe, und zwar gewöhnlich im Anschluß an Blutgefäße und Adventitiazellen beobachten.

Die *Erythropoese der Milz* wurde bei *Tieren* von italienischen Autoren schon vor langer Zeit nach Blutentzug festgestellt, so von Bizzozero und Salvioli, Foà und Carbone, Foà, später von Eliasberg und Grünberg, dann von Howell und besonders von Dominici. Neumann konnte sie nur finden bei gleichzeitig hinzutretender Sepsis. Tizzoni entdeckte nach Milzexstirpation eine große Zahl erythropoetischer Nebenmilzen. Dominici erhielt Milzerythropoese bei experimenteller Typhusintoxikation und Nattan-Larier zeigt in besonders schönen Untersuchungen eine hochgradige Erythropoese des Embryos, wenn das Muttertier mit verschiedenen Infektionskeimen infiziert worden war. Bei experimentellen Blutgiftanämien ist Milzerythropoese von Heinz und Erich Meyer und Heineke nachgewiesen, dann von Itami, Morris, Domarus, bei experimenteller Pestinfektion von Dominici.

Auch für die *menschliche Pathologie* liegen bereits viele Beobachtungen vor. *Milzerythropoese* entdeckten bei posthämorrhagischen Anämien Pellacani und Foà, bei perniziöser Anämie A. Wolff, Engel, Kurpjuweit, Erich Meyer und Heineke, letztere auch bei anderen schweren Anämien, ebenso von meinen Schülern Furrer und Fischer.

Regelmäßig und zweifellos kompensatorisch erscheint das Vorkommen bei Knochenmarkskarzinom (Kast, Frese, Kurpjuweit, Micheli) und bei Osteosklerose (Nauwerk und Moritz), sehr häufig offenbar auch bei Kinderanämien (Luzet, Audéoud, Pellacani und Foà, Naegeli, Sorochowitsch, Swart, Furrer, Fischer), bei Sarkomanämie: Rubinstein.

Auch bei Infektionskrankheiten ist die Milz bereits öfters als Herd der Blutbildung getroffen worden, so bei Variola von Golgi, Dominici und E. Weil, bei Diphtherie von Simon, Naegeli und Fischer, bei Malaria von Jancso, bei Lues von Kimla. Endlich traf Ziegler nach Röntgenbestrahlung der Milz Erythro-Leukopoese bei der Regeneration des Organs.

Die *Erythropoese der Leber* ist vielfach beobachtet beim Tier bei experimenteller Blutgiftanämie von Erich Meyer und Heineke, Itami, Morris, v. Domarus und beim Embryo in späteren Stadien nach Infektionskrankheiten des Muttertieres von Nattan-Larier. Beim Menschen ist sie nachgewiesen bei perniziösen und schweren Anämien (Engel, Erich Meyer und Heineke, Schatiloff), bei Osteosklerose (Askanazy), bei Kinderanämien (Luzet, Naegeli, Sorochowitsch, Swart), bei kongenitaler Lues (Rocco di Lucca, Hecker, Erdmann, Kimla und eig. Beob.), bei Knochenmarkskarzinom (Kurpjuweit), beim Neugeborenen, dessen Mutter an puerperaler Sepsis gestorben (Swart), ferner in Untersuchungen von Lobenhoffer. Ganz besonders stark ist die Erythropoese bei angeborener Wassersucht (Schridde, Rautmann, W. Fischer, Lutz, Loth u. a.).

Auch in den *Lymphknoten* kann Erythropoese pathologischerweise sich ausdehnen *und ist gefunden* bei experimenteller Blutungsanämie beim Tier (Grünberg, Dominici),

bei Kinderanämie (schon Steffen und Elben wahrscheinlich, Naegeli, Sorochowitsch, Swart), bei Osteosklerose (Rindfleisch), Karzinom des Knochenmarkes (Epstein), bei Variola (E. Weil, Dominici).

In der *Niere* sind oft intrakapilläre Herde der Erythropoese entdeckt worden, so von Swart bei Kinderanämie und bei kongenitaler Lues; ferner mehrfach bei angeborener Wassersucht. Dann aber sind besonders wichtig die Beobachtungen von Sacerdotti und Frattin, Pochariskij und Maximow, nach denen die Niere bei Unterbindung der Blutgefäße verkalkt und sich Herde myeloischen Gewebes mit Erythroblasten entwickeln.

Über die Entstehung solcher erythropoetischer Herde ist zu sagen, daß sie stets im Verein mit myeloischen Zellen (myeloische Metaplasie) und nie in Gesellschaft lymphatischer Neubildungen getroffen werden.

Bei experimentellen Blutgiftanämien entstehen sie als regenerative Erscheinungen; besonders intensiv und ausgebreitet, wenn Erholungspausen eingeschaltet und die Anämien lange durchgeführt werden (Erich Meyer).

Bei posthämorrhagischen Formen der Blutarmut fehlen die Herde sehr häufig, weil es dem Organismus an Bildungsmaterial fehlt. Schließlich gelang es aber Skornjakoff auch hier, wenn die Blutarmut sehr lange aufrecht erhalten wird und wenn Erholungspausen eingeschaltet werden.

Ein quantitativer Unterschied zwischen Blutgift- und Blutungsanämien ist also vorhanden.

Die *Ableitung der Zellbildung* begegnet erheblichen Schwierigkeiten.

Einzelne Autoren nehmen passive Einschleppung aus dem Knochenmark an. Diese Auffassung ist entscheidend widerlegt durch die herdförmige Lagerung der Zellen, die sogar Kapillaren ausbuchten und die Umgebung komprimieren. Ferner durch die frappante Ähnlichkeit der histologischen Bilder mit den embryonalen in bezug auf Lokalisation der Herde und Entwicklung. Dieser Einschleppung wird durch den oben geschilderten regenerativen Charakter der Erscheinung jeder Boden entzogen. Es wäre nicht zu verstehen, wieso bei langdauernder posthämorrhagischer Anämie, wo ja gerade Knochenmarkszellen häufig ins Blut ausgeschwemmt werden, die „Kolonisation" nicht eintreten sollte.

Fast alle Autoren stehen daher heute auf dem Boden *autochthoner Entstehung*. Meines Erachtens kann die Ableitung aus undifferenziert gebliebenen Mesenchymzellen allein alle Verhältnisse befriedigend erklären. Ein Übergang von Lymphozyten oder selbst von Myeloblasten in rote Blutkörperchen ist niemals erwiesen und aus allgemeinen Gründen der Spezifität der Zellen abzulehnen (s. später).

Literatur über pathologische Erythropoese und Leukopoese (myeloische Metaplasie) von Leber, Milz, Lymphdrüsen usw. (mit Ausschluß der Leukämie).

Albrecht, Fanny, Inaug.-Diss. München 1913; Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 239. 1913. — Aschheim, Inaug.-Diss. Freiburg 1902. — Aschoff, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1904; Med. Klin. 1915, S. 798. — Askanazy, M., Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1904. — Audéoud, Rev. méd. de la Suisse romande 1894; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**. — Babkina, Fol. haematol. **11**, 202. — Banti, Pathol. Anat. 1906. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bizzozero u. Salvioli, Zentralbl. f. med. Wiss. 1879. — Bloch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**, 285. 1920. — Blumenthal u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — Chiari, Jahrb. f. Kinderheilk. **30**. 1914. — Ciaccio e Pizzini, Arch. de méd. expérim. 1905. — Damberg, Fol. haematol. A. **16**, 209. 1913. — v. Domarus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. 1908. — Dominici, Arch. de méd. expérim. 1900, 1901, 1902; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1900, S. 851 u. 949; Fol. haematol. **8**, 99; Presse méd. Paris 1900. — Dominici et Rubens, Arch. de méd. expérim. 1906. — Donhauser, Journ. of exp. med. 1908. — Ehrlich, Charité-Ann. **9**. 1884. — Elben, Württ. ärztl. Korrespbl. 1881. — Eliasberg, Inaug.-Diss. Dorpat 1893. — Engel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**. — Epstein, Zeitschr. f. klin. Med. **30**. 1896. — Erdmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. 1902. — *Fischer, H., Meyloische Metaplasie.* Inaug.-Diss. Zürich 1909 u. Springer, Berlin. — Fischer, W., Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 410. — Foà u. Carbone, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5**. 1889. — Freyer, Inaug.-Diss. Königsberg 1872. — Frese, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**. 1900. — Furrer, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — Ghika, Thèse Paris 1901. — Golgi, Zentralbl. d. med. Wiss. 1874. — Graetz, Ziegl. Zentralbl. **20**, 289. 1909. — Gruber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 58. — Grünberg, Inaug.-Diss. Dorpat 1891. — Hecker, Dtsch.

Arch. f. klin. Med. **61**. 1898. — Heinz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. 1902. — Hertz, Zeitschr. f. klin. Med. **71**; Fol. haematol. A. **18**, 219. — Herzog, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916. — Hirschfeld, Fortschr. d. Med. 1901; Berl. klin. Wochenschr. 1902, 1906, Nr. 32; Med. Klin. 1906; Fol. haematol. **1**, **2**, **10**, 68. — Howell, Journ. of morphol. 1890. — Isaac u. Möckel, Kongr. f. inn. Med. 1910. — Itami, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **60**. 1908. — Jaffe, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **68**, 224, 1921. — Jancso, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **60**. 1897. — Japha u. Fränkel in Ehrlich, Anämie. Bd. 1. — Kast, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1673; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76**. 1903. — Kerschensteiner, Münch. med. Wochenschr. 1905. — Kimla, Wien. med. Wochenschr. 1905. — Klein in Gumdobin, Jahrb. d. Kinderheilk. **35**. — Koch, Jahrb. d. Kinderheilk. **71**. 1910. — Koller, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 20. — Kurpjuweit, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903; **80**, 1904. — Lehndorff, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. — Lenoble, Arch. de méd. expérim. 1908. — Lick, Arch. f. klin. Chirurg. **80**. 1906. — Lobenhoffer, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. 1908. — Loth, Dtsch. med. Wochenschr. 1912 S. 1642. — Luce, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903. — Lutz, Korrespbl f. Schweiz Ärzte 1914, S. 330. — Luzet, Thèse Paris 1891. — Masing, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92** Mac Kensie, Browning and Dunn, Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia 1909. — Maximow, Anat. Anz. **28**. 1906; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907; Fol. haematol. 8, 132. — Meyer, Erich, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 266. 1913. — Meyer u. Heineke, Münch. med. Wochenschr. 1906, 1908, S. 1161; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1905; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. — Micheli, Morgagni 1907. — Mita, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — Morawitz u. Rehn, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Morris, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1907, S. 200. — Naegeli, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Arzte 1904. — Nattan-Larier, Th-se. Paris 1901. — Nauwerk u. Moritz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **84**. 1905. — Neumann, Zeitschr. f. klin. Med. **3**. 1881. — Oppel, Ziegl. Zentralbl. **3**. 1892. — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **157**; Fol. haematol. **1—19**. — Pellacani u. Foà, Intern. Beitr. z. wiss. Med. Berlin 1891. — Pirone, Sperimentale 1907. — Ratynska, Inaug.-Diss. Zürich 1911. — Rautmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**, 332. — Reitano, Fol. med. **6**, 481. 1920. — Retterer, Cpt. rend. de la soc. de biol. Paris 1901. — Ribadeau-Dumas, Arch. gén. de méd. 1903. — Rindfleisch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **17**. 1879. — Rocco di Lucca, Journ. intern. sciences méd. Naples 1884. — Rubinstein, Zeitschr. f. inn. Med. 1907, S. 201. — Sacerdotti e Frattin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. — Salomon et Paris, Cpt. rend. de la soc. de biol., 23. VI. 1906. — Schatiloff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1908, S. 1154. — Schmidt, M. B., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**. — Schridde, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1905; Kongr. f. inn. Med. 1906. — Schultze, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912. — Schwarz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**. — Scott u. Telling, Lancet 1905. — Simon, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1903; Presse méd. 1901, 1902. — Skornjakoff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101**. 1910. — Sorochowitsch, Inaug.-Diss. Zürich 1904. — Steffen, Jahrb. f. Kinderheilk. **28**. 1888. — Sternberg, Ziegl. Zentralbl. 1905; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1905 u. 1909; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. — Swart, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **182**. — Tanaka, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**. — Tiberti, Sperimentale 1910, Nr. 1. — Timphus, Inaug.-Diss. Leipzig 1914. — Tizzoni, Arch. ital. de biol. 1882. — Van der Stricht, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1897. — Weil, E., Thèse Paris 1900. — Werzberg, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**. — Winogradoff, nach Litten, Nothnagels Samml. S. 271. — Wolff, A., Berl. klin. Wochenschr. 1902; Zeitschr. f. klin. Med. **45**. 1902; Dtsch. med. Wochenschr. 1904, V.-B., S. 49. — Wydler, Inaug.-Diss. Zürich 1911. — Ziegler, Fol. haematol. **6**, 113, 257. 1908; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**.

Die weißen Blutkörperchen, Leukozyten.

Schon die älteren Autoren hatten verschiedene Arten von Leukozyten unterschieden. So hat Virchow die Lymphozyten als besondere Elemente von den größeren Blutleukozyten abgetrennt. Später sind auch die Eosinophilen durch den Glanz ihrer Granula aufgefallen; aber erst die grundlegenden Arbeiten Ehrlichs mit Hilfe einer so verfeinerten Technik, wie sie überhaupt kein anderes Forschungsgebiet aufweist, haben Klarheit geschaffen.

Ehrlich schied die Leukozyten nach ihrer Granulation, benutzte aber zur Klassifikation auch andere Momente, vor allem die Kernverhältnisse. Auch heute muß man Kernform, Granulation und Protoplasma zur Charakterisierung heranzuziehen. Erst durch die Summe morphologischer Eigenschaften wird eine Leukozytenspezies charakterisiert.

Die einzelnen Leukozytenarten sind morphologisch, biologisch und zytogenetisch so weit voneinander getrennt, daß eine allgemeine Erörterung kaum angeht. Ich bespreche daher jede Art gesondert und komme nachher auf gemeinsame Eigenschaften zurück.

I. Die Lymphozyten (ℒ.)

Abbildungen und Erklärungen

- *Ungefärbt: Taf. IX, Zelle 1.*
- *Pyronin-Methylgrünfärbung: Taf. IX, Zelle 15.*
- *Triazid: Taf. VIII, Zellen 1, 2.*
- *Jennerfärbung: Taf. VIII, Zellen 13, 14.*
- *Hämatoxylin-Eosinfärbung: Taf. VIII, Zellen 34—36.*
- *Methylenblaufärbung: Taf. VIII, Zellen 22—25.*
- *Giemsafärbung: Taf. III, Zellen 1—8. Taf. XXIV unten.*
- *Große normale: Taf. III, Zelle 7.*
- *Pathologische große (Riederformen): Taf. IX, Zelle 7.*
- *Mit Vakuolen: Taf. IX, Zelle 7.*
- *Mit Azurgranula: Taf. III, Zellen 4, 5, 7.*
- *Großzellig, jungkernig (Lymphoblast): Taf. III, Zelle 6.*
- *Radkern ℒ.: Taf. III, Zelle 8; Taf. X, Zelle 3.*

Die Lymphozyten haben etwa die Größe der roten Blutkörperchen. Der rundliche oder ovale, oft an einer Seite seicht oder tief eingekerbte Kern füllt die Zelle zum größten Teil aus, so daß nur ein schmales Protoplasmaband übrigbleibt. Nicht selten sind schon normal größere, nach Kern und Protoplasma von den Monozyten verschiedene Zellen mit breitem Protoplasma, das oft auf einer Seite mächtiger entwickelt ist. Diese *breitleibigen ℒ.* werden zumeist als ältere Exemplare angesprochen, z. B. von Türk, Bezançon, Labbé, Pappenheim; doch halte ich das für irrig, weil nur die Kernstruktur über das Alter der Zelle Aufschluß geben kann, nie das Protoplasma. Eine besondere Bedeutung kommt daher den breitleibigen Formen nicht zu.

Der *Kern der Lymphozyten* hat starke Affinität zu basischen Farbstoffen, enthält wenig Oxychromatin, ist dunkelkernig, tachychromatisch. Er zeigt plumpes, an Radspeichenform einigermaßen erinnerndes, dichtes und unregelmäßiges Chromatingerüst, bei Färbungen wie im ultravioletten Licht.

Die Kernlappung besteht in einer Einkerbung, die tief sein kann, aber nie breit ausfällt, daher Kerbe. Nie entstehen normalerweise verschiedene Einschnitte und nie auch nur annähernd polymorphe Kernformen wie bei granulierten Leukozyten, sondern der ℒ. bleibt dauernd annähernd rundkernig.

Bei geeigneter Fixation und Färbung (starke Hitzefixation und Methylenblaufärbung! oder bei Vitalfärbung) gelingt es in allen ℒ. sehr leicht, *1—2* rundlichovale *Kernkörperchen* mit sehr deutlicher Nukleoluswand zur Darstellung zu bringen, nie aber eine größere Zahl in normalen ℒ.

Auch an zerquetschten ℒ. beobachtet man aufs deutlichste bei der Giemsafärbung den blauen Nukleolus (Abb. Tafel XXIV unten), so daß gerade daraus noch bei den differenzierenden Zählungen die Erkennung der Zelle gelingt.

Junge Lymphozyten zeigen eine gleichmäßigere und weniger plumpe, daher auch hellere Chromatinstruktur. Besonders unreife *L*., *Lymphoblasten* (Abb. Tafel III, Zelle 6), sind im Kernbau feiner und regelmäßiger gebaut, erreichen jedoch nie das gleichmäßige engmaschige Netzwerk der Myeloblasten, haben dann meist auch größere Kerne und meist etwas breiteres und dabei tiefer basophiles Protoplasma und 1—3 Nukleolen.

Die Lymphoblasten sind keine besondere Zellart; sie sind einfach *L*., die noch nahe der Mitose stehen und durch zahllose Zwischenglieder mit den reifen, im Kern gealterten *L*. des Blutes verbunden. Gleichwohl empfiehlt es sich, die Lymphoblasten besonders zu zählen, weil man dadurch einen Einblick in die Tätigkeit des lymphatischen Systems gewinnt. Bei Kindern kann man ab und zu Lymphoblasten schon im normalen Blute finden, besonders aber dann bei infektiösen Lymphozytosen.

In der Literatur wird oft von *großen Lymphozyten* gesprochen. Die Scheidung in große und kleine *L*.-Exemplare ist aber ohne Berechtigung.

So könnte man bei allen Zellen Gruppen vornehmen, ohne damit irgendeinen wichtigen Einblick zu erhalten. Gewöhnlich sind dann die großen *L*. als Vorstufen erklärt worden; jedoch im allgemeinen zu Unrecht, weil es sich nur um protoplasmareiche, sonst aber altkernige Zellen handelt, sobald man die Kernstruktur berücksichtigt. Zu beachten ist noch besonders, ob die Größe nicht künstlich durch Quetschung entstanden ist.

Unter pathologischen Verhältnissen (Leukämie) treten große *L*. auf, die auch jungkernig sind; aber hier liegen *pathologische Lymphozyten* vor, die man als etwas ganz Besonderes ausscheiden muß, obwohl Zwischenformen zu normalen Zellen vorliegen, auffälligerweise aber auch fehlen können.

Auch die *äußere Kernform der Lymphozyten* zeigt trotz großer Monotonie im allgemeinen doch noch gewisse Abweichungen durch stärkere Einkerbung oder leichte Einbuchtung. Diese äußere Kernform wird wiederum unter gesteigerter *L*.-Bildung variabler, so daß eine nicht unerheblich stärkere Polymorphie der Kerne entsteht. Auch dies muß bei der Beurteilung der Funktion des lymphatischen Apparates berücksichtigt werden.

Endlich kann die Kernstruktur der *L*. zum Radkern, *Radkern-L*., verändert oder das Protoplasma kann stark basophil werden, so daß *Plasmazellen* entstehen (s. diese). All diese Veränderungen geben uns Anhaltspunkte über die Biologie und die Funktion des lymphatischen Systems.

Das *Protoplasma der L*. erscheint ungefärbt undeutlich granulär, im Dunkelfeld auch granuliert, aber bei den meisten Färbemethoden ohne Granulation. Bei Methylenblaufärbung zeigt sich ein überaus zierliches, feines Maschenwerk basophiler Substanz, Spongioplasma (Pappenheim), oft mit Verdickungen an den Knotenpunkten des Netzwerkes. Gegen den Kern zu ist das Reticulum stets schwächer ausgeprägt und es erscheint in der Mehrzahl der Zellen ein perinukleärer heller Hof. Bei ungenügender Ausbreitung der Zellen zeigen sich diese Verdickungen ähnlich wie Granula.

Bei Färbungen nach dem Romanowsky Prinzip, z. B. bei Giemsa, enthält ein Teil der *L*. azurophile, grobe oder feinere, leuchtend rote Körnchen, „*Azurgranula*“, deren Zahl zumeist gering ist. Sie werden von den meisten Autoren nicht als echte Granula im Ehrlichschen Sinne aufgefaßt. Darum wird in diesem Buch immer unterschieden werden zwischen der „Azurgranulation“ der *L*. und azurophilen anderen Körnelungen.

Die in den *L*. vorhandenen „Azurgranula“ kommen in andern Zellen nicht vor, wohl aber enthalten Monozyten und andere Blutelemente ähnliche, aber doch nach Form, Größe, Farbglanz, Konstanz des Vorkommens, Lagerung, Oxydasenreaktion verschiedene *azurophile Körnchen*. Es gibt eben eine Menge von azurophil färbbaren Gebilden und Granula, die aber ganz heterogene Elemente darstellen: Kernreste, Chromatinstäubchen, Jollykörper, azurophile

Granula der R., Megakaryozyten und Blutplättchenkörnelung, Monozytengranula, azurophile Körnchen in unreifen und in pathologischen Myeloblasten.

Benda erklärt die Azurgranula als chromidiale Kernsekretion, die als Ausdruck stattgefundener Funktion zu gelten habe. In Zellen, die sich zur Teilung anschicken, fehle diese Körnelung.

Als große Seltenheit (Abbildung Taf. IX, Abb. 10) kann man Azurgranula auch in Plasmazellen beobachten.

Bei manchen chronisch-lymphatischen Leukämien fehlt die Azurgranulation ganz, oder ich finde z. B. erst auf mehrere Tausende von Zellen einen L. mit Azurkörnchen. Das hatten schon Michaelis und Wolff, die Entdecker der Azurgranula, mitgeteilt. Später wurden dann aber auch großzellige „Lymphämien" entdeckt, deren Zellen fast sämtlich azurgranuliert sind. Dabei handelt es sich aber nach meiner Ansicht wieder um eine andere azurophile Körnelung und nicht um die normale „Azurgranulation" der L. Sehr wahrscheinlich sind dies immer Myeloblasten und nicht L.

In Krankheiten verhält sich die Häufigkeit der azurophil gekörnten L. verschieden. Nach Mondolfi Canelli sind solche Zellen beim Masernexanthem besonders häufig. Solche Schwankungen in der Pathologie sind besonders auch von Bétancès beschrieben.

Im Jahre 1905 hat Schridde mit einer modifizierten Altmannfärbung in den L. sog. *fuchsinophile Granula* dargestellt, und zwar in Ausstrich- und Schnittfärbungen. Er erklärt sie als spezifisch für die L. wegen ihrer nur in L. so gefundenen stäbchenförmigen Gestalt und ihrer perinukleären Lagerung.

In Myeloblasten und Monozyten kommen (Freifeld, unter meiner Leitung, Klein, Butterfield - Heineke und Meyer, Wallgren) färberisch ähnliche, auch fuchsinophile Gebilde vor, die aber in Form, Größe und Lagerung und Bedeutung gänzlich verschieden sind und als Plastosomen gedeutet werden müssen.

Im L.-Leib liegen die fuchsinophilen Schriddeschen Granula als kurze Stäbchen, perinukleär und in geringer Zahl, 20—25, so daß das übrige L.-Plasma hellgelb und ungefärbt sich abhebt. In den Monozyten dagegen ist stets das ganze Protoplasma von kleineren, nicht deutlich stäbchenförmig erscheinenden fuchsinophilen Gebilden erfüllt, wie ich mit Freifeld feststellen konnte.

In den Myeloblasten ist die Zahl der fuchsinophil reagierenden Substanzen auch eine viel größere als in L.; dabei sah ich oft faden- oder kommaartige, also morpholcgisch verschiedene Gebilde. Keimzentrumzellen bieten die gleichen Schridde-Granula, aber 50—60 im Durchschnitt (Abbildungen in Schridde - Naegeli, Hämatologische Technik).

Nicht erklärt ist bisher auch der Umstand, warum sich die fuchsinophilen Stäbchen der L. im Schnitt sehr leicht und distinkt färben, dagegen diejenigen der Myeloblasten nicht.

Meves erklärt die von ihm beschriebenen und die Bendaschen Chondriosomen, ferner Flemmings Fila und die Altmann - Schridde - Granula für identisch und bald als Körner, bald als Fäden erscheinend. Er beschreibt „Chondriokonten" auch in großen Mononukleären Ehrlichs, konstatiert auch das nur spärliche und perinukleäre Auftreten in L., während in manchen Zellen die Körnchen als „Chondriomiten" aufgereiht existieren, nie indessen bei Lymphozyten. Eosinophile Zellen enthalten nur wenige Gebilde dieser Art. Er erklärt die Gebilde als „Plastosomen", als zweifellos präformierte Bestandteile jeder undifferenzierten Zelle. Die Arnoldschen Plasmosomen wären damit nicht identisch.

Die Chondriosomen sind nach Meves genuine Protoplasmabestandteile, die Ehrlichschen Granula aber paraplastische, aus der Umwandlung von Mitochondrien entstanden. Ganz ähnlich ist die Auffassung von Benda.

Schridde unterscheidet zwischen vorübergehenden fuchsinophilen Granula in myeloischen Zellen, temporären Differenzierungen des Protoplasmas als Vorstufen der definitiven Granulation und definitiven fuchsinophilen Körnchen in L., aus denen keine weiteren Gebilde entstehen, so wenig wie aus fuchsinophilen Granula in Endothelien und Leberzellen.

Nach diesen Ausführungen und nach meiner Auffassung steht heute die Schriddesche Lehre von der *Spezifität der fuchsinophilen Granula in den L.* gefestigt da. Morphologie und Biologie geben ihnen eine vollkommene Sonderstellung. Es ist eine Verkennung der einfachsten Verhältnisse in Konstitutionsfragen, wenn man lediglich wegen gleicher Färbungseigenschaften jene Gebilde der Myeloblasten und Monozyten als identisch hinstellen will.

Gar nicht selten sieht man im Plasmaleib der *L*. eine kleine Vakuole, gelegentlich auch mehrere, seltener einen ganzen Vakuolenkranz rings um den Kern herum.

Bei reiner Methylenblaufärbung nimmt bei schwacher Erhitzung (ca. 130°) der Kern intensive Blaufärbung an; bei Fixation unter höherer Temperatur (einige Sekunden bei ca. 150°) aber erweist sich jetzt das Protoplasma in seinem Netzwerk als stärker basophil als der nun ganz blasse Kern, dessen Nukleolen dafür jetzt aufs deutlichste hervortreten.

Bei Pyronin-Methylgrünfärbung ist das Protoplasma tief leuchtend rot, der Kern blau, das Kernkörperchen rot.

Bei *Giemsafärbung* erscheint das Protoplasma hell himmelblau, seltener tiefblau, der Kern blauviolett; die Azurgranula treten leuchtend rot hervor und sind öfters von einem kleinen Hof umgeben.

Zu all diesen färberischen Verhältnissen kommen die bereits geschilderten Beziehungen zwischen der Größe des Kernes und dem Protoplasma, dann die Zellgröße von 7—9 μ (diese freilich nur für die kleine Form) als wichtige Erkennungszeichen hinzu. Aus der Zellgröße und dem dunklen Kern kann die Diagnose *L*. mit Leichtigkeit auch im ungefärbten Präparate, bei der Vital- und Kammerfärbung, gestellt werden.

Über die *L*. bei Triazid-, Methylenblau- und Pyronin-Methylgrünfärbungen s. S. 17, 18 und 19.

Die *L*. enthalten nie auch nur die Spur einer neutrophilen (oder eosinophilen oder basophilen) Granulation; Zwischenformen zu anderen Zellen werden im Blute, wo die Darstellung aller Zellen eine unübertrefflich günstige ist, nie gesehen, obwohl bei Erkrankungen ja alle Reifungsgrade von Blutzellen eingeschwemmt werden. Die *L*. zeigen auf dem erwärmten Objekttisch nur sehr geringe Lokomotion; größer ist dieselbe nach Askanazy bei den Zellen der Lymphknoten. Kleine *L*. sind auch nicht Mikrophagen; aber dennoch spielen sie zweifellos bei der Abwehr der Mikroorganismen eine höchst wichtige Rolle, wie z. B. aus den Untersuchungen Bartels hervorgeht, der die Abschwächung der Virulenz von Tuberkelbazillen durch Vermischung mit *L*. beobachtet hat.

Nach Bergel, ebenso nach Resch, haben die *L*. die Funktion, Lipase abzusondern; daher sollte eine Lymphozytose bei allen Krankheiten auftreten, bei denen ein fettartiger Krankheitserreger oder dann lipoide Antigene vorkommen. Dagegen vermißt Caro Beziehungen zwischen der *L*.-Zahl zur Größe der fettspaltenden Serumwirkung und nach Nees (Biochem. Zeitschr. **124**, 156, 1921) wirken die Leukozyten auch fettspaltend.

Die größeren Formen sind auch als Makrophagen tätig, welche totes Zellmaterial, Leukozyten, R., Pigment, aber unter besonderen Umständen auch Mikroben, so besonders diejenigen der chronischen Infektionskrankheiten, Tuberkulose, Lepra, Rotz usw., in sich aufnehmen, sehr selten Strepto- und Staphylokokken (Naegeli, Erb jun., Sabrazès). Zweifellos entspricht der biologische Begriff Makrophag indessen nicht einer einzigen Zellart.

Sehr lebhaft in Diskussion stand lange die Frage der *Emigrationsfähigkeit der L.*, die natürlich durch die vorhandene amöboide Bewegung allein noch nicht bewiesen ist.

Während Ehrlich diese Diapedese bestritten, ja überhaupt nur eine passive Ausschwemmung der ℒ. angenommen hat, treten heute fast alle Forscher (Jolly, A. Wolff, Dominici, Hirschfeld, Helly, Schwarz, Maximow, K. Ziegler, Pröscher, Schridde, Orth u. v. a.) für aktive Emigration auch der ℒ. ein, weil sie in vielen Exsudaten dominieren, z. B. die Zellen der tuberkulösen Meningitis und der käsigen Pneumonie darstellen, und weil jetzt auch ℒ. in der Gefäßwand gesehen worden sind (Maximow, Schridde, Mosse). Über andere Auffassungen dieser „ℒ." der Exsudate s. S. 242.

Die klinischen Studien zwingen zu der Annahme, daß auch die ℒ. nicht passiv, sondern aktiv durch vermehrte Funktion ihrer Bildungsorgane in größerer Zahl ins Blut treten, eine Annahme, die ich zuerst durch die beim Abdominaltypus vorhandenen gesetzmäßigen Schwankungen der ℒ. bewiesen habe.

Die bedeutende ℒ.-Vermehrung in den späteren Stadien dieser Krankheit kann unmöglich bloß durch stärkere passive Ausschwemmung erklärt werden; denn eine erhöhte Zahl findet sich auch unter den schwersten Störungen des Allgemeinzustandes. Sie entspricht hier einer frühzeitigen Erholung des lymphatischen Systems, während die funktionelle Schwäche des myeloischen Gewebes noch andauert.

Die *ℒ. entstammen dem lymphatischen System* und, wenigstens normalerweise, in erster Linie den Lymphknoten und den lymphatischen Bildungen, z. B. der Milz (Follikel). Freilich ist auch eine Existenz lymphatischer Bildungen im Knochenmark sichergestellt. Diese Formationen liegen aber extraparenchymatisch und sind normal nur minimal entwickelt in der Nähe der Gefäße; auch fehlen dem Knochenmark nach den bisherigen Ergebnissen der Histologie die Lymphgefäße.

Dagegen kommen in pathologischen Fällen, von den Lymphadenosen abgesehen, ℒ.-Wucherungen im Knochenmark vor; so haben Hedinger, Oehme u. a. die Existenz von Follikeln beschrieben, deren Zellen aber vom Knochenmarksgewebe scharf abgesetzt sind.

Daß im Knochenmark viele andere lymphozytenähnliche, aber verschiedene Zellarten (Myeloblasten, Monoblasten) vorkommen, wird später gezeigt werden.

Nach Patella sind die ℒ. abgestoßene Endothelien, eine sonst von keiner Seite verfochtene, ganz sicher irrige Auffassung.

Die ℒ. machen normal auf ca. 7000 L. ca. 20—25% aus. Die absoluten Werte betragen also ca. 1500—2000 ℒ.

Beim Säugling stellte Benjamin den Mittelwert von 50,7% auf 13 000 L., also eine absolute Zahl von 7000—8000, auf.

Bei Kindern unter 10 Jahren ist der Mittelwert 40—60%, seltener 70% auf 7000—9000 L. Eine Verdauungslymphozytose ist noch unsicher.

In letzter Zeit ist von vielen Seiten auf die starken physiologischen Schwankungen der ℒ.-Werte aufmerksam gemacht worden, besonders von Galambos (34,5% im Mittel und bis 50% normal), Torday (13—40% normal, Mittelwert und häufigster Wert 27%). Schilling erklärt für die Tropen Werte von 30—40% für außerordentlich häufig.

Viele dieser hohen Werte, die zur Zeit des Weltkrieges[1]) und auch nachher gefunden wurden, beruhten zweifellos auf veränderter Ernährung, vielfachen Vakzinationen und leichten Infektionen.

Wenn man aber bedenkt, wie rasch und lange Zeit anhaltend durch ganz geringe Infekte das Blutbild verändert werden kann, so sollte man bei erheblich vom Durchschnitt abweichenden Zahlen nicht gleich hohe „physiologische" Werte annehmen. Aufklärung in solchen Fragen kann dann nur die wiederholte Untersuchung bei der gleichen Person unter Ausschluß aller äußeren Einflüsse geben. Auch dürfte die Berücksichtigung der feineren Morphologie der ℒ. (s. oben) manchmal auf die Wirkung krankhafter Momente hinweisen.

Vermehrungen: 1. Hyperplasien des lymphatischen Apparates: Enorme Zahlen von vielen Hunderttausenden bei leukämischen Lymphadenosen. Prozentliche und mäßige (um das Zwei- bis Vierfache) absolute Zunahme bei manchen aleukämischen Lymphadenosen.

---

[1]) Lämpe und Saupe, Ferber, Groll. S. auch S. 221.

2. *Hyperfunktionen des lymphatischen Systems:* Höchst selten sieht man (vgl. später) *lymphatische Reaktionen* von einer Stärke, die an leukämische Zustände erinnern, aber nach kurzer Zeit zu völliger Genesung führen.

Postinfektiöse Lymphozytose beim Ablauf aller Infektionskrankheiten oft lange anhaltend. Starke und frühzeitige Vermehrung weisen Typhus, Malaria, Pocken und besonders Pertussis auf. Bei Keuchhusten kann man hochgradige Lymphozytosen mit vielen abnormen Zellen sehen (Naegeli in Kraus und Brugsch).

Deutliche Vermehrung bietet auch gutartig verlaufende und prognostisch günstige Tuberkulose (Philippi, Schulz, Baer und Engelmann, Fain, Webb usw.), während ich in der Arbeit Medwedewa die dauernde ℒ.-Verminderung bei ungünstig verlaufenden Bronchialdrüsentuberkulosen bekanntgegeben habe.

Auch nach Schutzimpfungen ist langdauernde Lymphozytose häufig.

Posttoxische Lymphozytose findet man nach Ablauf und beim chronischen Verlauf zahlreicher Intoxikationen aller Art, nach Seruminjektionen, Jodtherapie usw.

Eigentlich ist ja die postinfektiöse Lymphozytose auch eine posttoxische.

In neuerer Zeit nehmen manche Autoren eine *innersekretorische* oder *konstitutionelle Lymphozytose* an. So ist das für fast alle Erkrankungen innersekretorischer Drüsen behauptet worden, wie Diabetes, Addison, Eunuchoidismus, ganz besonders aber für die Affektionen der Schilddrüse.

Nach eigener Prüfung besteht jedoch bei ganz ausgesprochenen innersekretorischen Störungen eine Lymphozytose, im Gegensatz zu den Angaben Borchharts, nur selten. Auch bei Basedow ist eine wirklich sichere ℒ.-Vermehrung nicht gesetzmäßig, ja nicht einmal häufig, nach eigenen Untersuchungen sogar eher selten (ebenso Hatiegan). Auch viele Kröpfe verlaufen ganz ohne Lymphozytose, entgegen Huhle, Jastram u. a.

Lange durchgeführte Untersuchungen in meinem Institut durch Hanhardt ergaben bei parenchymatösen Strumen des Menschen und des Hundes keine konstante Lymphozytose, auch nicht auf Thyreoidin (oral oder subkutan) oder Jod.

Vielfach sind solche Lymphozytosen dann als *Ausdruck des Status lymphaticus oder thymicus* angesprochen worden, meines Erachtens nicht mit genügender Berechtigung. Auch Sieß und Störk finden bei lymphatischer Konstitution die ℒ. nicht vermehrt, sondern die Monozytenzahl (Kahler) gesteigert, und glauben den Befund von zahlreichen breitleibigen ℒ. für Lymphatismus verwerten zu dürfen. Ich halte auch das nicht für berechtigt.

Sodann werden hohe ℒ.-Werte heute von vielen Seiten mit *hypoplastischer Konstitution* und *Asthenie* in Beziehung gebracht (Moewes, Kaufmann, v. Hösslin), ja Bauer bezeichnet, meiner Ansicht nach aber ganz zu Unrecht, einen hohen ℒ.-Prozentsatz neben Verminderung der Neutrophilen direkt als das degenerative weiße Blutbild, wobei die Degeneration eine konstitutionelle, ererbte sein soll.

In ähnlichen Gedankenkreisen bewegen sich die heute gleichfalls viel zum Ausdruck gebrachten Meinungen, daß bei funktionell nervösen Störungen (Traut), bei Neurasthenie (v. Hößlin), bei den Neurosen der Zitterer (Kafka), bei chronischer Polyarthritis (Gudzent) Lymphozytosen die Regel bilden. Zum Teil erklären sich solche Befunde aus der später erörterten Lymphozytose bei Muskelanstrengungen, zum anderen Teil aus der Wirkung von toxischen Stoffen, besonders bei Basedow, wo ich eine vorhandene ℒ.-Vermehrung stets als posttoxische bezeichnet habe.

Gleichwohl möchte ich die Möglichkeit einer innersekretorischen, auf dem *Wege innerer Korrelationen* (innersekretorischer Organe zu lymphatischem Apparat) *entstandenen Lymphozytose* gar nicht bestreiten, sondern vielmehr für sehr wahrscheinlich halten, da ich eine andere Regulation der ℒ.-Bildung als eine innersekretorische — hormonale — nicht annehmen kann. Schwierig ist nur die Beweisführung und die Ausschließung anderer Faktoren, die ja in so großer Zahl zur Wirkung gelangen können.

Verminderungen trifft man in erster Linie beim *Beginn von akuten Infektionskrankheiten*, wo die prozentliche und absolute Abnahme oft eine sehr bedeutende ist. Gefürchtet sind sehr starke Verminderungen im spätern Verlauf der Infektionskrankheiten, wo dieser *L.*-Sturz prognostisch sehr ungünstig zu beurteilen ist; ferner ist die Abnahme progressiv bei Miliartuberkulose.

L.-Abnahmen begegnen uns ferner bei allen *Zerstörungen des lymphatischen Gewebes* durch ausgedehnte Lymphknotentuberkulose (s. oben), Karzinom, malignem Granulom, Lymphosarkom, Spindelzellensarkom der Lymphknoten.

Gesetzmäßig besteht ferner eine wohl *hormonal bedingte Verminderung* bei jugendlichen Chlorosen (s. dort). Ich wüßte wenigstens nicht, welch andere Faktoren diese so auffällig regelmäßige Abnahme erzeugen sollten.

Literatur über Lymphozyten,

besonders über Struktur, Granula und Emigrationsfähigkeit, Lymphozytose.

Almkvist, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **169**. 1903. — Amersbach, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **45**. 1909. — Arneth, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 16 u. 17; Wien. med. Wochenschr. 1920, S. 769. — Askanazy, Ziegl. Zentralbl. 1905 (viel Lit.!). — Baer u. Engelmann, Hochgebirge. Tuberkulose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**. — Bauer, Konstit. Dispos. zu inn. Krankh. Wien 1917. — Beckton, Journ. of pathol. a. bacteriol. **13**. 1909. — Benda, Fol. haematol. **9**, 408. — Bergel, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2; 1910, Nr. 32; 1912, S. 634; Kongr. f. inn. Med. 1913; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 47. 1912; Zeitschr. f. klin. Med. **90**, 117. 1920; Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 929; Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39; Ergebn. d. inn. Med. **20**, 36. 1921; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**, 216. 1920; Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 995. — Bétancès, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang **13**, 66. 1920; Kongr.-Zentralbl. **13**, 128. — Biedl u. Decastello, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**. — Borchhardt, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 182. 1912. Inners. Aff. — Bunting a. Huston, Journ. of exp. med. 1921, S. 593. — Butterfield, Heineke u. Meyer, Fol. haematol. **8**, 325. — Canelli, Kongr.-Zentralbl. **13**, 454. — Caro, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 286. 1913; **89**, 49. 1920. — Ceconi, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1424. — Ciaccio, Fol. haematol. **11**, 73, Ref. — Deetjen, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1906. — Egerer, Lymphozytosen. Inaug.-Diss. Erlangen 1918. — Einhorn, Inaug.-Diss. Berlin 1884. — Erben, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. — Fain, Tuberkulose. Inaug.-Diss. Bern 1912. — Ferber, Inaug.-Diss. Gießen 1919. — Ferrata, Fol. haematol. **3**, 371. — Fleischer, Keratokonus. Arch. f. Augenheilk. **74**. 1913. — Freifeld, Inaug.-Diss. Zürich 1909. — v. Frey, Kongr. f. inn. Med. 1892. — Galambos, Fol. haematol. **13**, 153. 1912. — Groll, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 833. — Gudzent, Chron. Polyarthr. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 887. — Gulland, Lancet 1904. — Hayem, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1899, S. 283. — Helly, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**; Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 38. — Harwey, Journ. of physiol. **35**. 1906. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 40. — v. Hößlin, Asthenie. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 22. — Huhle, Überschätzung der Lymphozytose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **113**, 445. 1914. — Israel, Berl. klin. Wochenschr. 1905. — Jagic, Berl. klin. Wochenschr 1909, Nr 26. — Jastram, Kropf. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **20**. — Kafka, Zitterer. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1377. — Kaufmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**. — Klein, Fol. haematol. **9**, 406; **10**. 1910; Ziegl. Zentralbl. 1910. — Klien, *L.*-Morphologie. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 47. — Lämpe, S. 221. — Levaditi, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**; Bull. de l'inst. Pasteur 1905. — Löwit, Ziegl. Zentralbl. **45**. 1907. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 8; Pathol. Tagung 1913, Ref. — Maximow, Fol. haematol. 8, 129. — Medwedewa, Inaug.-Diss. Zürich 1906. — Meves, Arch. f mikr. Anat. **75**. 1910. — Michaelis u. Wolff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902; Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 38. — Moewes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**. 1916; Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 16. — Mosse, Jahrb. f. Kinderheilk. 1902; Zeitschr. f. klin. Med. **50**. 1903. — Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**; Dtsch. med. Wochenschr. 1900. — Orth u. Speroni, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 92. — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**, **165**, **166**; Fol. haematol. 1904, S. 406, 693; **3**, 129; **4—12**. — Patella, Zahlr. Arb. Übersicht. Sienna 1910. — Pröscher, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**; Fol. haematol. **1**, 571. — Purtscher u. Koller, Symp. Ophthalmie. Arch. f. Ophthalmol. **83**, 381. 1912. — Raskin, Fol. haematol. **9**, 128. — Resch, Lipase. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**, 179. 1915. — Rosenbaum, Klimax. Inaug.-Diss. Berlin 1915. — Sabrazès, Fol. haematol.

5, 708. — Schilling, In Mense, Tropenkrankh. — Schridde, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 26 u. 39; Ziegl. Zentralbl. 1905; Studien z. Entzündungslehre. 1910; Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 4; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1906; Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **2**, 329. 1918. — Schridde-Naegeli, S. 258. — Schwarz, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 44; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**. — Siegrist u. Kottmann, Keratokonus. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **116**. 1912. — Siess u. Störk, Lymphatismus. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 445. — Speroni, Arb. a. d. pathol. Inst. Berlin 1906. — Sternberg, Pathol. Tagung 1913, Ref. — Strebel u. Steiger, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., N. F. **15**. 1913. — v. Torday, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**, 529. 1913. — Traut, Inaug.-Diss. Rostock 1917. — Waldstein, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 12. — Wallgren, Fol. haematol. **8**, 307. — Wanner, Hochgebirge. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913, S. 30. — Weidenreich, Die Leukozyten. Monogr. 1911. Arch. f. mikr. Anat. **73**. 1909. — Weil, Jod. Zeitschr. f. Chemotherap., Orig. **1**, 412. 1913. — Wolff, Zeitschr. f. klin. Med. **45**. 1902; **52**. 1904; Berl. klin. Wochenschr. 1901, 1904, 1906, Nr. 9 u. 10. — Wolff u. v. Torday, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 49. — Wlassow u. Sepp, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**. — Ziegler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**.

II. Monozyten = große Mononukleäre und Übergangsformen Ehrlichs. (Monoz.)

Abbildungen und Erklärungen
- *Triazidfärbung: Taf. VIII, Zellen 3—7.*
- *Jennerfärbung: Taf. VIII, Zellen 15—18.*
- *Hämatoxylin-Eosinfärbung: Taf. VIII, Zellen 37, 38.*
- *Methylenblaufärbung: Taf. VIII, Zellen 26, 27.*
- *Giemsafärbung: Taf. IV, alle Zellen; Taf. X, Zellen 6—11 u. 13.*
- *Monozyt mit Streptokokkenkette: Taf. IX, Zelle 6.*
- *Pathologisch veränderte Monozyten: Taf. VII, Zellen 21—29.*

Die Monozyten sind eine besondere, reife, von andern Leukozyten vollständig unabhängige Zellart, ohne Zwischenformen zu Lymphozyten oder Neutrophilen. Sie sind als spezifische Gebilde im Besitze eines artlich von allen Leukozyten verschiedenen Kernes, mit besonderer Kernstruktur. Sie haben eine eigene spezifische Granulation (Monozytengranula: Naegeli). Ihr Protoplasma ergibt ebenfalls besonderen Bau und besondere tinktoriell-chemische Verhältnisse.

Biologisch verhalten sich die Monozyten gänzlich anders als alle andern Blutzellen; sie schließen sich als myeloische Elemente eng an die Leukozytenschwankungen der Knochenmarksleukozyten an und zeigen biologisch ein ganz abweichendes Verhalten gegenüber den $\mathfrak{L}$. Die scharfe Trennung gegenüber $\mathfrak{L}$. ist heute in jedem guten Giemsapräparat einfach.

Die Monozyten sind große Gebilde, 12—20 μ, also die größten Zellen des Normalblutes, und besitzen stets ein breites Protoplasma. Der Kern ist stets groß im Verhältnis zum Plasma.

Diese Zellart hat früher in bezug auf ihre Abgrenzung gegenüber anderen L. und in bezug auf Abstammung außerordentliche Schwierigkeiten geboten. Auch ihre Granulation blieb lange unklar und umstritten. Heute halte ich alle Verhältnisse für geklärt, dank der außerordentlichen Verfeinerung in der histologischen Darstellung, wie sie durch die Giemsafärbung erzielt worden ist, vor allem aber durch die eingehendste Berücksichtigung des biologischen Verhaltens dieser Zellart unter krankhaften Verhältnissen.

Zehntausende von Blutuntersuchungen habe ich benützt, um die Klärung zu erreichen. Auf dieser denkbar breitesten Grundlage beruht mein heutiges Urteil, von dessen dauernder Gültigkeit ich völlig überzeugt bin. Ich kann mich daher heute in diesem Abschnitt vielfach kürzer fassen als in der 2. Aufl., auf die ich indessen für manche morphologische und tinktorielle Einzelfragen und für historische Entwicklung unseres Wissens verweise.

Der *Kern der Monozyten* weist ein eigenartiges, schwer zu beschreibendes Chromatinnetzwerk auf mit kleinen Verdickungen an den Knotenpunkten des Netzes und ohne Verdickung der Kernwandschicht. Das Basichromatinnetz ist viel feiner, dünner und zarter bei jugendlichen Elementen, dicker und gröber bei schon älteren Exemplaren. Im allgemeinen ist im letzteren Falle die *Kerngestalt* polymorpher, vielfach gelappt (Übergangsform von Ehrlich); aber es gibt auch wenig gelappte, ältere Zellen, die dickeres Chromatinnetz aufweisen, wie auch, besonders unter pathologischen Bedingungen (besonders bei perniziöser Anämie), oft abenteuerlich gelappte und gebuchtete, aber im Kerngerüst auffällig jugendliche Zellen.

Die äußere Kernform ist sehr wechselnd, rundlich oval mit wenigen flachen Eindellungen (große Mononukleäre von Ehrlich), oder tief hufeisenförmig gebuchtet, oder unregelmäßig stärker gelappt (Übergangsformen von Ehrlich); aber man trifft stets alle Zwischenformen, so daß diese frühere Scheidung nicht aufrecht erhalten bleiben kann, zumal diese Formen in jeder andern Hinsicht identisch sind. Nach dem allein maßgebenden Kriterium des Chromatinaufbaus gehören beide Formen zusammen.

Endlich gibt es vereinzelt (ich habe aber schon mehrere Hundert solcher Zellen gesehen) Kerne, die völlig segmentiert sind und wie bei Neutrophilen nur durch einen ganz dünnen Kernfaden zusammenhängen. Dabei handelt es sich aber stets nur um 2 große Kernsegmente. Bei diesen Formen ist Basi- und Oxychromatin so scharf getrennt, das Chromatinnetzwerk also so grob, daß stets alte, weitgehend gereifte Zellen vorliegen.

Die Tendenz zur Buchtung, Segmentierung, ja Kernteilung mit Erhaltenbleiben feinster Kernbrücken entspricht also einem diese Zellart charakterisierenden Reifungs- und Alterungsprozeß, verläuft also prinzipiell gleich wie bei allen andern myeloischen Zellen, mithin ganz verschieden von den Alterungsvorgängen an L.

Unter krankhaften Verhältnissen wechselt die Beschaffenheit der Monozyten erheblich in bezug auf Jugend und Alter des Kerns (feines oder grobes Chromatinnetz), in bezug auf geringe oder starke Polymorphie der Kernform und auf die Häufigkeit vollständig segmentierter Kerne und in bezug auf die Reichlichkeit der Granulation, ja selbst der Protoplasmafarbe. Pathologisch kann die Ausbildung der Granulation leiden und eine Körnelung fast ganz oder völlig fehlen (Taf. VII). Das Protoplasma solcher Zellen nimmt jetzt eine viel ausgesprochenere Blaufärbung an. Alsdann zeigen sich auch große Vakuolen und der Kern bietet schlechte Färbungsverhältnisse.

Ich trenne daher die Monozyten bei Leukozytendifferenzierungen in

1.	jungkernig	— s. geringe oder fehlende Kernpolymorphie.
2.	(feines Chromatinnetz)	— normale Buchtung und Lappung
3.		— abnorm starke Buchtung und Lappung
4.	altkernig	— s. geringe Kernpolymorphie
5.	(grobes Chromatinnetz)	— normale Buchtung und Lappung
6.		— abnorm starke Segmentierung.

Dazu soll man achten, ob die Granulation normal oder vermindert vorliegt, plumper oder feiner aussieht oder ganz fehlt.

Bei allen Färbungen erscheint der Kern lichter, heller als der L.- oder Neutrophilenkern, weil bei diesen beiden die Basichromatinbalken im Kern noch viel plumper und dicker sind. Ganz das gleiche kann man schon im Nativpräparat, bei der Vitalfärbung und Kammerfärbung erkennen, ja die Vitalfärbung ist sogar die beste Methode, um diese Chromatinverhältnisse zu beurteilen.

Die jungen, zartnetzförmig gebauten Monozytenkerne gleichen daher weitgehend den Myelozyten- und Myeloblastenkernen, so daß in seltenen Fällen (Monozytenleukämie) die Trennung sehr schwer fällt.

Das ist (s. 2. Aufl.) auch in der Literatur *vor* den Giemsafärbungen schon bemerkt worden, heute aber besonders klar zu zeigen.

Die jüngsten Monozyten, Monoblasten (Taf. IV, Zelle 20), zeigen sehr jugendlichen Kern, mehr basophil blaues Protoplasma, Nukleolen und keine oder sehr spärliche Granula.

Nukleolen sind bei den gewöhnlichen Färbungen nie oder nur ganz undeutlich sichtbar; dagegen zeigen Vitalfärbungen deutlich mehrere, meist 3—4 sehr kleine Nukleolen ohne scharfe Nukleolarwand. Bei guter Giemsafärbung erkennt man heute aber in den Zellen der Gruppe 1 mehrere Nukleolen.

Das *Protoplasma* der Monozyten zeigt bei Methylenblau- und Hämatoxylinfärbung ein feines basophiles Netzwerk, das ausnahmslos direkt an den Kern heranreicht, und die bei ℒ. vorhandene perinukleäre Aufhellung vermissen läßt. Bei guter Giemsafärbung gewinnt das Protoplasma eine charakteristisch *düstergraue Färbung*, im Gegensatz zu dem Hellblau des ℒ.-Leibes; bei Jennerfärbung wird das Protoplasma blau, bei Triazid rosa.

Bei starker oder langdauernder reiner Giemsafärbung tritt das Düstergraublau mehr und mehr zurück und werden immer mehr Granula im Zelleib zur Darstellung gebracht, so daß man schließlich bei starker Körnchenfärbung vom Protoplasma kaum mehr etwas wahrnimmt.

Die *Monozytengranulation* ist schon ungefärbt und im Dunkelfeld als eine feine und in der Zelle in größter Reichlichkeit vorhandene Körnelung sichtbar. Die Granula sind noch feiner als die neutrophilen und viel reichlicher. Sie färben sich mit Azurrot, sind also azurophil wie viele andere unter sich total verschiedene Zellgebilde (s. S. 136); aber sie sind von all diesen unzähligen azurophilen Gebilden grundsätzlich, d. h. *artlich verschieden* durch die konstante Größe und Form und durch die unendliche Zahl, in der sie den Zelleib bis an den Kernrand erfüllen.

Je intensiver die Giemsafärbung ausfällt, desto reichlicher treten die Granula heraus; besonders sind sie am Zellrand in größter Menge und konstanter Feinheit vorhanden, bei kombinierter Färbung tritt das kaum so heraus.

In der Pathologie wechselt auch das Verhalten der Granula. So trifft man nur spärliche Granula in den jüngsten Monoz., doch auch in den älteren bei Knochenmarksinsuffizienz, ganz besonders bei Myelosen, perniziöser Anämie, sekundärer Anämie; hier bei Eisenerfolg sofort viele Zellen mit spärlicher Körnelung. Andererseits gibt es unter toxischen Verhältnissen auch gröbere wie verklumpte Granula.

Mit anderen Färbungen werden nur inkonstante und partielle Färbungen erreicht; so kann man mit gutem Triazid einige Körnchen und mit Jenner isolierte Körnchen zur Darstellung bringen. Das sind fraglos im wesentlichen physikalische Mitfärbungen oder Reaktionen gewisser jugendlicher Granula.

Neutrophil ist die Granulation entgegen früheren (auch eigenen) Ansichten nicht, sonst müßten alle Körnchen die Färbung annehmen. Das ist aber nicht entfernt und oft überhaupt gar nicht der Fall.

Mit der azurophilen ℒ.-Granulation besteht (entgegen der ersten Ansicht von Michaelis und Wolff) auch keinerlei Übereinstimmung; denn morphologisch sind die Monoz.-Granula viel feiner, nie so leuchtend rot und im Gegensatz zu den ℒ.-Granula stets und in jeder Zelle und bei genügender Färbung in größter Massenhaftigkeit vorhanden. Außerdem trennt sie die bei ℒ. negative, bei Monoz. aber stets positive Oxydasenreaktion.

Wenn bei lymphatischen Leukämien unter Tausenden von ℒ. kein einziger ℒ. Granula zeigt, so ist doch jeder Monoz. von seiner massenhaft vorhandenen Granulation erfüllt.

Über viele Einzelheiten dieser tinktoriellen Verhältnisse und deren Deutung siehe 2. Auflage.

Aus der Berücksichtigung morphologischer und tinktorieller Gesichtspunkte habe ich 1908 die Spezifität der Monozytengranulation erschlossen, und diese Ansicht hat sich allmählich nach anfänglich lebhaftem Widerstand so gut wie bei allen Hämatologen durchgesetzt.

Mit meiner Auffassung einer eigenen, spezifischen, aber zu den myeloischen Granulationen zählenden Monoz.-Körnelung erklärt sich jetzt:

1. Die positive Indophenolblausynthese, die in jedem Monozyten massenhaft blaugefärbte Körnchen ergibt, wie bei myeloischen Zellen im Gegensatz zu dem völligen Versagen bei $\mathcal{L}$., in denen also die „Azurgranula" nie reagieren.

Auffälligerweise wird in letzter Zeit die positive Indophenolblausynthese von einigen Autoren angezweifelt (Schlenner, Schilling).

2. Das Vorkommen azurophil granulierter Monozyten bei Tieren ohne neutrophile Granula, worauf Pappenheim hingewiesen hat.

3. Die volle Einheitlichkeit und Artverschiedenheit der Monozyten, die auch schon durch die spezifische Kernstruktur gefordert war.

Damit sind auch alle Ableitungen oder Zwischenformen der Monoz. aus $\mathcal{L}$. oder die behauptete Abstammung der $\mathcal{L}$. aus Monoz. völlig unhaltbar, desgleichen der früher angenommene, tatsächlich niemals zu sehende Übergang der Monoz. in Neutrophile.

4. Die große biologische Selbständigkeit der Monozyten in der Pathologie.

5. Aber die stärkere Parallele mit den Schwankungen der myeloischen Zellen. So verstehen wir heute, daß ich bei gewissen subleukämischen oder initialen Myelosen sehr hohe relative und absolute Werte der Monozyten bei starker $\mathcal{L}$.-Abnahme gefunden habe.

So ist meine Beobachtung einer initialen Monozytenleukämie mit schließlichem Ausgang in Myeloblastenleukämie ausgezeichnet verständlich als Erschöpfung des myeloischen Systems.

Im Protoplasma der Monozyten kann man sehr oft größere oder kleinere *Vakuolen*, oft in Mehrzahl, beobachten. Auffällig ist besonders ihre fast konstante Lagerung am Kernrand. Ähnliches habe ich bei keiner Zellart je gesehen.

Nicht selten trifft man im Zelleib phagozytierte Gebilde an, besonders Pigment (Malaria), fast nie aber Bakterien (seltene Ausnahme Taf. IX, Zelle 6).

Die *Zahl der Monoz.* im Blut beträgt *6—8*%. Früher wurde der Wert zu gering berechnet, weil erst die Giemsafärbung die stets sichere Erkennung ermöglicht.

In der *Pathologie* treffen wir große Schwankungen in den Mengenverhältnissen der Monoz. (s. eingehend 2. Aufl., besonders Beispiele).

I. *Vermehrte Tätigkeit des myeloischen Systems: parallele Zunahme der Monoz*, so bei allen Eiterungen und starken Entzündungen, bei kruppöser Pneumonie, Scharlach, während gleichzeitig starke Abnahme der $\mathcal{L}$. besteht.

Das Lymphogranulom mit Zerstörung des lymphatischen Gewebes ergibt hohe Leukozytose, sehr starke Vermehrung der Monoz. und hochgradige bleibende Verminderung der $\mathcal{L}$., und diese Tendenzen verstärken sich mit Fortschreiten des Leidens immer mehr.

Das von Baumgarten (Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 47) beschriebene generalisierte Spindelzellensarkom aller Lymphknoten bot Vermehrung der Monoz. bei all meinen Blutuntersuchungen neben hochgradigster und progressiver $\mathcal{L}$.-Abnahme.

Anaemia pseudoleuk. inf. mit neutrophiler Leukozytose: sehr hohe Monoz.-Werte bei Abnahme der $\mathcal{L}$. und myeloischer Metaplasie in den Organen.

Bei myeloischer Leukämie sind anfänglich die Monoz.-Zahlen relativ und absolut hoch, später nur noch absolut vermehrt.

Bei sekundären Anämien treffe ich, im Gegensatz zu perniziöser Anämie, fast immer erhöhte, oft beträchtlich gesteigerte Werte.

II. *Verminderte Tätigkeit des myeloischen Systems: Abnahme der Monoz.*, so bei septischem Granulozytenschwund hochgradige Verminderung trotz hoher $\mathcal{L}$.-Zahl.

Bei lymphatischer Leukämie extrem niedrige Monoz.-Zahlen.

Perniziöse Anämie ergibt mit absoluter Gesetzmäßigkeit, wie ich an über 100 Fällen und über 500 Einzelbefunden beweisen kann, hochgradige und progressive Monoz.-Abnahme, trotz erhöhter ℒ.-Zahlen. In extremen Stadien wird der Monoz.-Wert direkt Null (vgl. 2. Aufl. und Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**. 1918). Erst mit der Erholung der neutrophilen Zellen im Blute bei der Remission steigt ganz regelmäßig auch der Monoz.-Wert wieder an und bleibt bei weitgehender Remission erhöht.

III. *Verminderte Tätigkeit des lymphatischen Systems$_4$ trotzdem hohe und erhöhte Monoz.-Werte bleibend.*

Hierher zählen (sub I) das Lymphogranulom, das generalisierte Lymphknotenspindelzellensarkom (sub I), die Karzinome mit Lymphknotenmetastasen, die Lymphosarkome (s. 2. Aufl.).

IV. *Gesteigerte Tätigkeit des lymphatischen Systems, Vermehrung der ℒ. im Blute:* die Parallele einer Monoz.-Vermehrung zu der Lymphozytose fehlt.

Bei postinfektiöser Lymphozytose nach Syphilis, Malaria, Typhus, Masern, Keuchhusten, kann oft auch eine Vermehrung der Monoz. eintreten; jedoch betrifft sie gewöhnlich nur ein kürzeres Stadium.

Bei Basedow mit hohen ℒ.-Werten fehlt (Kocher und eigene Untersuchungen) jede Parallele zwischen ℒ. und Monoz.

Bei posttoxischer Lymphozytose und anderen Zuständen kann auch eine Zeitlang eine gleichzeitige Vermehrung der ℒ. und Monoz. bestehen, wie das nicht sonderbar ist und auch bei ℒ. und Eos. vorkommt.

Aus all diesen Ergebnissen, die ich mit gewaltigem Zahlenmaterial belegen könnte, ergibt sich die Selbständigkeit der Monoz. und die Notwendigkeit, diese Zellen als Abkömmlinge des myeloischen, nicht des lymphatischen Zellstaates zu betrachten.

Abstammung der Monozyten.

Wenn aus morphologischen und biologischen Gründen die Monoz. dem *Knochenmark* entstammen, so müssen sie auch hier gefunden werden. Das ist, wie ich mich überzeugt habe, tatsächlich der Fall. Wie schon Ehrlich betont hatte, treten sie hier aber in der Fülle der Zellen stark zurück und kommen sie auch als Monoblasten, die nicht so leicht erkennbar sind, vor.

Daß die von mir gesehenen Exemplare aber nicht bloß beigemischtem Blut entstammen, geht aus dem Fehlen reifer Neutrophiler und von ℒ. in diesen Abstrichen hervor.

Sehr wichtig sind in diesen Fragen meine Beobachtungen des Überganges von Monozytenleukämien in Myeloblastenleukämien. Hier begegnen uns denn auch sehr große Schwierigkeiten, Monoz. (evtl. noch pathologische) von abnorm gelappten pathologischen Myeloblasten zu unterscheiden. Gerade diese ganz große Schwierigkeit spricht aber überzeugend von der nahen Verwandtschaft, während heute eine Trennung von ℒ. leicht fällt, weil eben keine genetische Beziehung vorhanden ist.

Der histologische Nachweis im Knochenmark ist leider an Schnitten unmöglich, weil die Granulation bei jeder Schnittfärbung versagt und der jugendliche Monoz.-Kern den Myeloblasten schon so ungemein nahe steht, daß eine Scheidung im Schnittpräparat ganz unmöglich ist.

An Ausstrichen lebendwarmer Milz sehe ich zahlreiche ganz typische Monoz.; jedoch vermisse ich stets junge Formen. Auch ist der Prozentsatz nicht so wesentlich höher, als dem Verhältnis Monoz. : Neutrophilen im Blut entspricht. Wegen der sicher phagozytotischen Tätigkeit kann eine gewisse Ansammlung von Monoz. in der Milz nicht wundernehmen.

Auch Pappenheim und Fukushi nehmen eine Abfiltrierung, aber keine Neubildung der Monoz. in der Milz an, weil die Milzvene weniger Monoz. enthält als die Milzarterie.

Würden die Monoz., wie so viele Autoren immer ohne genaue eigene histologische Untersuchungen behaupten, der Milz entstammen, so müßte auch

der Ductus thoracicus Monoz. enthalten. Dies ist in der Tat von Weidenreich und manchen anderen behauptet worden.

Mein Schüler Lejeune hat diese Angabe lange Zeit eingehend unter meiner Leitung geprüft, und es hat sich gezeigt, daß normal *im Ductus* zwar ℒ. von sehr verschiedener Größe und verschieden starkem Protoplasmaleib vorkommen, aber *keine Monoz.* — Erst wenn Blut in den Ductus thoracicus hineingelangt, dann findet man einzelne Monoz., aber nur in der Zahl, die nach der jetzt ebenfalls hineingekommenen Menge der Neutrophilen von vornherein erwartet werden muß und berechnet werden kann.

Damit ist durch die eingehenden Prüfungen Lejeunes auch die Herkunft der Monoz. aus dem lymphatischen System widerlegt.

Über die Zellen des Ductus thoracicus enthält die Literatur folgendes:

Davis und Carlson (Amer. journ. of physiol. **25.** 1909; Fol. haematol. **10,** 327) konstatieren bei Hunden im Ductus thoracicus 95—100% kleine ℒ. und fügen bei: „a few large mononuclear leucocytes frequently occur as do also a few eosinophiles."

Patella (Fol. haematol. **7,** 218) erwähnt das Fehlen der Monoz. in der Duktuslymphe.

Bei einer Fistel des Ductus thoracicus konstatierte unter Bantis Leitung Crescenti im Chylus fast lauter kleine ℒ. Mit dem Auslaufen des Chylus trat eine enorme Verminderung der ℒ. im Blute ein; die Monoz. zeigten keine irgendwie konstanten Schwankungen, manchmal nehmen sie ab, oft steigen sie aber an. Banti lehnt jede Beziehung der ℒ. zu den Monoz. ab und erklärt sie, gerade gestützt auf seine Lymphversuche, als myeloische Zellen.

Weidenreich freilich betont aufs entschiedenste die reichliche Anwesenheit der Monoz. in der Duktuslymphe. Er trennt aber gar nicht zwischen breitleibigen ℒ. und Monoz., weder nach Kernstruktur noch Kernform, und hat bisher in all seinen Untersuchungen auf die Granulation der Monoz. nicht oder doch nur sehr wenig geachtet.

Rous (Journ. of exp. med. 1908) findet bei der Lymphe des Hundes Eos. durchschnittlich 2,6%, N. nie; ℒ. 87,6%, große Monoz. 5,2%, typische Übergangsformen 0,3%, daneben viel unklassifizierbare Elemente.

Biedl und Decastello (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86,** 259) verzeichnen vorwiegend kleine, aber auch große Formen ohne genauere Charakterisierung.

Löwit (Fol. haematol. **4,** 478) findet bei Kaninchen „fast ausschließlich kleinere und größere Elemente vom Typus der echten kleinen Blut-ℒ."

Jianu und Pitulescu (Fol. haematol. **9,** 16) konstatieren bei Unterbindungen des Ductus thoracicus bei Carcinoma uteri eine starke Abnahme der ℒ. im Blute und erst nach 14 Tagen wieder starke Vermehrung, die Übergangsformen und Eos. aber blieben gleich.

Bunting (Journ. of exp. med. 1921, S. 593): 80% ℒ. und 20% größere lymphoide Formen.

Die *Ableitung* der Monoz. ist *theoretisch* bisher versucht worden:

1. Aus Keimzentrumszellen und ℒ. (Benda, Maximow, Weidenreich, Pappenheim, Hirschfeld, Ferrata u. a.). Dem steht entgegen die abweichende Kernstruktur, die Indophenolblausynthese, die Peroxydasenreaktion, die eigenartige Spezialgranulation, das Fehlen aller Zwischenformen im normalen und pathologischen Blut, das konstante Fehlen eines perinukleären Hofes, das Fehlen der ℒ.-Azurgranulation, das Auftreten unter andern klinisch-biologischen Bedingungen, vor allem aber die Entwicklung des Kernes zu einer den ℒ. völlig fehlenden Polymorphie.

Weidenreich und Downey halten den Monoz. nur für ein funktionelles Temporärstadium des ℒ. — Daß man derartige Probleme durch anatomisch-histologische Studien „beweisen" könne, dürfte doch lebhafte Zweifel hervorrufen. Jeder Kliniker wird über den Satz der beiden Autoren: die anatomisch-histologische Untersuchung hat „absolut sichergestellt", daß genetisch und morphologisch alle lymphozytären Zellen (ℒ., Monoz., Myeloblasten) eine Einheit darstellen, ohne weiteres hinweggehen, besonders wenn er weiß, daß die beiden Autoren der Kernstruktur keine Bedeutung beilegen.

Auch Bergel nimmt in Tierversuchen (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21,** 216. 1920) bei Ölinjektionen eine Entwicklung von Monoz. aus ℒ. an und will in den Monoz. nur ein funktionelles Studium der ℒ. sehen.

Alle die oben genannten Argumente gelten auch gegen die Ableitung aus älteren größeren Blut-ℒ., wobei doch entschieden zahlreiche schwer klassifizierbare Formen vorkommen sollten, die aber in guten Präparaten, meiner Ansicht nach, entgegen freilich den Angaben

vieler Autoren, absolut nicht existieren, desgleichen gegen die Maximowsche Ableitung aus kleinen $\mathfrak{L}$.

2. Aus Milzpulpazellen und Markstrangzellen der Lymphknoten (Meyer - Heineke u. a., Gruber, Türk).

Die von einzelnen Autoren behauptete histologische Identität, Pulpazellen seien einfach große Monoz., nachgewiesen durch Jennerfärbung (!) in Schnitten, kann ich nicht anerkennen. Diese Färbung ist überhaupt in der aufgeworfenen Frage wohl die denkbar ungeeignetste. Auch Pappenheim hielt später (Fol. haematol. **11**, 114) die früher von ihm so oft behauptete Identität der Pulpazellen mit Monoz. für zweifelhaft.

Das klinisch-biologische Verhalten könnte kaum dafür herangezogen werden. Die Indophenolblausynthese versagt an den behaupteten Ursprungszellen. Vor allem aber gibt es, wie Abstriche von lebenswarmer Milz belehren, keine besonderen Pulpazellen, sondern man bekommt die gewöhnlichen Blutzellen, viele $\mathfrak{L}$. und Sinusendothelien.

3. Aus mobilisierten histiogenen Endothelien (Dominici, Downey, Weidenreich, Rosenthal). Histologisch ist dieser Nachweis unmöglich. An Abstrichen oder im Blut sind Zwischenformen zwischen Endothelien und Monoz. nie zu treffen. Marchand und Aschoff sprechen sich in aller Entschiedenheit gegen diese Ableitung (s. später) aus Serosaendothelien aus. Aschoff vertritt aber eine Entstehung aus den Zellen des reticulo-endothelialen Apparates, den Histiozyten; ebenso auch Ferrata (s. später).

4. Aus Adventitiazellen (Sternberg, Helly) in den Lymphknotenmarksträngen, in Milzpulpa und Knochenmark.

Es fehlen dafür eben alle histologischen Beweise wie sub 2.

5. *Aus Myeloblasten* (Naegeli, Ziegler, der zwischen beiden überhaupt nicht scharf unterscheidet, Jagic, Schridde, Meyer - Heineke, Crescenti, Banti, Herz, Türk, Ferrata) als myeloische Zellen, zeitweise auch Pappenheim (Fol. haematol. **4**, 196); direkt aus Stammzellen, nicht aus Lymphoblasten, weil davon in der Kernstruktur zu verschieden: Decastello.

Auch Jagic erklärt die Trennung von $\mathfrak{L}$. nach der Kernstruktur für gut möglich, betrachtet die Monoz. als degenerierte Abkömmlinge der Myeloblasten, die besonders auch bei Degenerierten und Hypoplasten zahlreich als Bildungshemmung auftreten.

Pappenheim hat im Laufe der Jahre eine Unzahl von Hypothesen über die Monoz. aufgestellt, seine eigenen Ansichten aber immer wieder zurückgezogen. Auch die später geäußerte Meinung, daß es lymphatische, myeloische und splenozytäre Monoz., also 3 Arten im Blute gebe, ist nicht haltbar und von niemand angenommen. Auch Ferrata hat jetzt seine früheren Auffassungen von myeloischen und lymphatischen Monozyten zugunsten der rein myeloischen Genese zurückgezogen, scheint aber eine Ableitung aus Histiozyten noch für möglich zu halten.

Schon Ehrlich war von dem myeloischen Charakter der Zellspezies überzeugt, trennte sie aufs schärfste nach Kern, Granulation und biologischem Verhalten von den $\mathfrak{L}$. und leitete sie vom Knochenmark ab, „wo sie in der Fülle der Zellen wenig hervortreten“.

Für die myeloische Natur spricht vor allem die Kernstruktur und Kernkonfiguration, dann die Indophenolblausynthese, die Peroxydasenreaktion, die Art der Granulation, die sich in Anordnung und Menge völlig wie die neutrophile als paraplastische Differenzierung ausnimmt.

Unter leukämischen Zellen fällt auch die Unterscheidung gegenüber Myeloblasten recht schwer und sind Zwischenformen nachweisbar. (Hierher wohl die Befunde bei akuten Leukämien von Rieux.)

In den letzten Jahren habe ich mit meinen Schülern mit aller Sicherheit auch im Blute bei erheblichen Monozytenvermehrungen jüngste Zellformen, *Monoblasten*, gesehen, mit rundem, ganz jugendlichem Kern, etwas stärker basophilem Protoplasma und noch fehlender oder erst beginnender Granulation, besonders bei starken Monozytenvermehrungen.

Auch das gesamte biologische Verhalten bei Erkrankungen spricht für myeloische Zellart. So schlossen Crescenti und Banti aus dem Verhalten bei Ductus thoracicus-Fistel (S. 146) auf Unabhängigkeit vom lymphatischen und Zugehörigkeit zum myeloischen System. Die meisten oben angeführten Beispiele für Vermehrung und Verminderung unter dem Einfluß der verschiedensten Eingriffe sprechen in gleichem Sinne.

Die *Funktion* der Monoz. wird als eine phagozytotische erklärt, und zwar werden sie gewöhnlich als die Makrophagen angesprochen.

Tatsächlich sieht man in ihnen ab und zu Melanin bei Malaria, aber auch hier und da Bakterien; vgl. die Zelle Taf. IX, Zelle 6. Ferner sah ich mehrfach im Blute von perniziöser Anämie Erythrozyten von Monoz. aufgenommen, einmal auch bei Malaria latens, desgleichen Weill bei Sepsis.

Eine Identität verschiedener Zellen in den Gewebsbefunden aus der Makrophagie abzuleiten, geht nicht an; denn bei dem Versagen einer guten Kerndarstellung und der Granulation in Schnittfärbungen besitzen wir zu wenig Erkennungsmerkmale gegenüber Endothelien, *L.*, Retikulumzellen usw.

Literatur über Monozyten.

Alder, S. 181. — Arneth, Wien. med. Wochenschr. 1920, S. 769. — Aschenheim u. Benjamin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. 1909. — Benjamin, Naturf.-Vers. Köln 1908; Fol. haematol. **7**, 205. — Bertelli, Falta u. Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. — Chosrojeff, Inaug.-Diss. München 1910. — Coic, Inaug.-Diss. Lyon 1910. — Crescenti, Sperimentale 1904. — v. Decastello u. Krjukoff, Untersuchungen über die Struktur der Blutzellen. Urban u. Schwarzenberg 1911. — Downey u. Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **80**. 1912. — Ferrata, Fol. haematol. **5**, 655; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187**. 1907; Arch. per le scienze med. **30**. 1906; Emopatie 1918. — Fiessinger, Peroxyd. Reaktion. Cpt. rend. de la soc. de biol. 1921, S. 9. — Frumkin, Fol. haematol. **12**, 50. — Gruber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. 1908. — Herz, Akute Leukämie. Monogr. Wien 1910. — Hynek, Fol. haematol. **13**, 345. 1912. — Jagic, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 26; Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 48. — Kardos, Fol. haematol. **12**, 39. — Kurpjuweit, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 21 (bei Karzinom reichlich). — Lejeune, Fol. haematol. A. **19**, 371; Inaug.-Diss. Zürich 1913. — Michaelis u. Wolff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — Maximow, Fol. haematol. **8**, 133. — Pappenheim, Fol. haematol. **1**—**18**; s. besonders **6**, 217; **7**, 210; **9**, 19; **11**, 1, 19, 113, 160; **12**, 1; A. **12**, 26, 337, 349; **12**, Ref. 382—411; **13**, 419ff.; A. **18**, 238, Atlas; Ergebn. d. inn. Med. **8**. 1912. — Pappenheim u. Fukushi, Fol. haematol. A. **16**, 177. 1913. — Paulicek, Fol. haematol. A. **9**, 496. — Rieux, Fol. haematol. A. **10**, 209. — Schilling, Fol. haematol. A. **12** u. in Mense, Tropenkrankh. — Schlenner, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 6. — Schott, Arch. f. mikr. Anat. **74**. 1909. — Sick, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1152 (bei Polymyositis zahlreich). — Sternberg, Primärerkrankungen. Wiesbaden 1905. — Turin, Inaug.-Diss. Bern 1910. — Türk, Vorlesungen über Hämatologie. Wien 1904. Ziegl. Zentralbl. 1909; Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 6. — Weicksel, Med. Klin. 1920, S. 1322 (selbständ. Zellart). — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **73**. 1909; Die Leukozyten. Wiesbaden 1911. — Weill, Fol. haematol. **26**, 27. 1920. — Wolff, Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 1904. — Ziegler, Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1910; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**.

III. Die neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten (N.).

Abbildungen und Erklärungen	
	Ungefärbt: Taf. IX, oben links.
	Triazidfärbung: Taf. VIII, Zellen 8 und 9.
	Methylenblaufärbung: Taf. VIII, Zellen 28—31.
	Hämatoxylin-Eosinfärbung: Taf. VIII, Zellen 39 und 40.
	Jennerfärbung: Taf. VIII, Zelle 19.
	Giemsafärbung: Taf. III, Zellen 13—22, 26; Taf. VI, alle Zellen.

Diese im Blut dominierende Zellart mißt etwa 9—12 u.

Der Kern ist schmal, schlank ausgezogen, vielfach gewunden und eingeschnürt, manchmal scheinbar in mehrere Teile zerlegt, segmentiert, die

aber immer durch breitere oder ganz feine Kernbrücken und Fäden zusammenhängen. Zuweilen überlagern sich einzelne Teile des Kerns. Stets nimmt er einen relativ kleinen Teil der Zelle ein.

Besser als die eingehendste Beschreibung, die nie erschöpfend sein kann, orientieren die Abbildungen über diesen höchst eigenartigen spezifischen Kern.

In gefärbten Präparaten ist der Kern sehr dunkel, chromatinreich; bei genauerem Zusehen zeigt er aber eine sehr deutliche Zusammensetzung aus tiefgefärbtem Basichromatin und ungefärbten, hell erscheinenden Oxychromatinlücken. Bei Oxychromatinfärbungen, z. B. bei der Freifeldschen Färbung, erscheint das Bild dann natürlich als Negativ.

Man überzeugt sich, daß das Basichromatin vor allem die Peripherie des Kernes bildet, in plastischer Vorstellung ein Korbwerk darstellt, ohne in den zentralen Partien indessen zu fehlen. Immerhin wiegt dort das Oxychromatin vor.

Nukleolen habe ich bisher bei keiner Färbung erhalten. Bei genauem Zusehen entdeckt man überaus häufig kleinste, fast ganz aus Basichromatin gebildete Ausläufer, die im Protoplasma knopfartig endigen. Knoll hat in eingehenden Studien auf diese Ausläufer hingewiesen.

Das *Protoplasma* macht den größten Teil der Zelle aus. Ungefärbt, im Dunkelfeld und ultravioletten Licht ist es von einer feinen, nicht glänzenden, in der Größe ziemlich gleichmäßigen Granulation erfüllt.

Das Protoplasma erweist sich in gefärbten Präparaten als oxyphil; nur bei jugendlichen Zellen mit noch geringer Kernpolymorphie tritt das Protoplasmaretikulum in schwacher Basophilie hervor (reine Methylenblaufärbung). Pathologisches Blut bei Leukozytose kann das Netzwerk viel schärfer zeigen.

Die Granulation nimmt aus einem Gemisch von sauren und basischen Farbstoffen nur die neutrale Verbindung auf. Sie färbt sich daher am besten mit Ehrlichs Neutralgemisch, dem Triazid. Hier erscheint sie bei normaler Fixation rotviolett, bei stärkerer Hitzefixation rot. Die Granulation färbt sich nach Jenner violett, bei Giemsa rot-violett-rot.

Jugendliche Granulation zeigt in einzelnen Körnchen öfters eine deutliche Basophilie, z. B. bei Jennerfärbung oder bei reiner Methylenblaufärbung. Auch sonst färben sich die Granula manchmal nicht ganz gleich, besonders sind sie bei Giemsa in der Frabentönung bei verschiedenen Fixationen etwas verschieden. Gleichwohl muß die neutrale Körnelung, namentlich wegen ihrer physikalischen Verhältnisse, als etwas durchaus Einheitliches aufgefaßt werden, und muß jeder Versuch (Arnold und seine Schule, May und Grünwald), das Spezifische der Granulation zu leugnen und die klaren Grenzen wieder zu verwischen, aufs allerentschiedenste zurückgewiesen werden.

Wie Türk hervorhebt, haben wir hier keine tote Masse, sondern ein Ding, das lebt, vor uns, das deshalb auch je nach verschiedener Lebenstätigkeit sich etwas verschieden zeigen darf. Übrigens sind diese Variationen unerhebliche und beruhen zum Teil auf Differenzen in der Fixation und besonders in der Entfärbung, vielleicht also auf physikalisch-chemischen Abweichungen.

Bei Triazid- und Giemsafärbungen ist manchmal der Farbenton der neutrophilen Granula nicht stark von demjenigen der eosinophilen entfernt. Ein Kriterium zur Unterscheidung der beiden Körnelungen bildet dann die Größe der Granula: neutrophile sehr fein, eosinophile weit größer und gröber.

In Triazidpräparaten sieht man oft schwärzliche zackige Körnchen auf den Kernen der Neutrophilen, aber auch auf den Kernen der anderen Leukozyten. Es handelt sich hier um Farbstoffniederschläge. Frisches Triazid zeigt sie nie, ältere Lösung vielfach. Es sind das die Neusserschen perinukleären Granula. Irgendein diagnostischer Wert kommt ihnen nicht zu. Früher hatte Neusser an Beziehungen zu harnsaurer Diathese gedacht.

Unter krankhaften Umständen werden die Granula grob, verklumpt und sehr ungleich (s. S. 180 ff. und Taf. VI).

Die Neutrophilen machen ca. 65—70% der Blutleukozyten des Erwachsenen aus, also zwischen 4500—5000 im Kubikmillimeter. Sie sind vor allem das

labile Element, das schon physiologisch erhebliche Schwankungen zeigt. So sieht man *Vermehrungen* nach der Hauptmahlzeit, nach körperlichen Anstrengungen, nach Bädern, in der Gravidität, beim Stillen usw. — Unter pathologischen Bedingungen bilden sie oft das Hauptkontingent der Leukozytosen, z. B. bei Entzündungen, Vergiftungen, Eiterungen, Sepsis, Pneumonie, seltener und ebenfalls diagnostisch wertvoll ist eine *Verminderung* der N., z. B. bei Typhus, Morbilli, perniziöser Anämie.

Hochinteressant ist die Abnahme bei dem von Türk beschriebenen septischen Granulozytenschwund, in welchen Fällen die Verminderung so weit gehen kann, daß im Blut nur noch 940 Leukozyten und darunter ein einziges Exemplar N., und im Knochenmark fast keine neutrophilen Myelozyten mehr getroffen werden.

Auch bei lymphatischen Leukämien ist die Zahl wegen Erdrückung des myeloischen Systems oft enorm gering. In einem meiner Fälle fand sich agonal, bei septischer Komplikation, nicht ein einziges Exemplar.

Verminderung ist ferner beobachtet beim anaphylaktischen Schock und bei Berufsradiologen.

Funktionen. Die N. zeigen lebhafte amöboide Bewegung und sind leicht bei Entzündungen während ihres Austrittes aus den Kapillaren zu überraschen. So sind sie das dominierende Element des Eiters. Sie treiben ausgesprochene Phagozytose und sind die Mikrophagen, indem sie die Erreger der akuten Infektionskrankheiten, die Mikroben, in sich aufnehmen. Die Neutrophilen sind ferner vielleicht auch die Träger der Antitoxine und bakteriziden Substanzen; sie enthalten im weiteren oxydierende Fermente und bläuen die Guajaktinktur, geben daher intensive Indophenolblausynthese und Peroxydasenreaktion.

Bei größerer Zahl der N. in der Zirkulation (etwa von 20 000 an) erhält man positive Guajakreaktion des Blutes.

Außerdem aber sind sie im Besitze proteolytischer und autolytischer Fermente, und daher imstande, Gewebspartien einzuschmelzen. Die polymorphkernigen N. enthalten bei vitaler Färbung ohne Ausnahme jodempfindliche Substanzen (s. Kap. Jodreaktion, S. 85 ff.).

Die alleinige *Abstammung* der N. aus dem Knochenmark unter normalen Bedingungen ist absolutes Gesetz. Kein anderes Organ bildet sonst Zellen mit neutrophiler Granulation.

Eine Entstehung im Blute aus ungranulierten Zellen wurde zwar von verschiedenen angesehenen Autoren (Grawitz, Weidenreich, Löwit) vertreten; doch sind die angeführten Argumente irrig. Die behaupteten Zwischenformen existieren nicht.

In diesem Punkte halte ich jede weitere Erörterung für sinnlos; unsere heutigen ausgezeichneten Blutfärbungen lassen jeden derartigen Gedanken als diskussionsunfähig zurücktreten. Eine solche Ableitung wird auch von Jahr zu Jahr unwahrscheinlicher, in dem Maße, als die morphologischen und biologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Leukozytenarten durch den Fortschritt der Forschung sich vertiefen.

Im Knochenmark vollzieht sich die Entwicklung der N. aus ihren unzweifelhaften, allseits anerkannten Vorstufen, den neutrophilen Myelozyten, vermittelst vieler leicht nachweisbarer Zwischenformen.

Unter pathologischen Bedingungen entstehen N. auch in andern Organen, wenn sich dort myeloisches Gewebe gebildet hat, aber auch dann nur aus Myelozyten.

Literatur.

über N.-Kerne s. S. 180 ff. bei Besprechung der Arnethschen Lehre. Über N.-Granulationen mit basophilen Granula s. basophile Vorstufen S. 178.

Sonst: Alder, S. 181. — Graham, Kongr.-Zentralbl. 12, 55. 1920. — Herz, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14. Fall 2. — Jagic, Schwarz u. Siebenrock, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 1220 (bei Radiologen). — Knoll, Zeitschr. f. wiss. Zool. 45. 1910. — Löwit, Fol. haematol. 4. 1907. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 32. — Schridde, Entzündungslehre. Jena 1910. — Schwarz, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien 1904. — Türk, Wien. klin. Wochenschr 1907, Nr. 6. — Weidenreich, S. 258.

IV. Die eosinophilen Zellen (Eos.).

Abbildungen und Erklärungen
- *Ungefärbt: Taf. IX, Zelle links oben.*
- *Triazidfärbung: Taf. VIII, Zelle 10.*
- *Methylenblaufärbung: Taf. VIII, Zelle 10.*
- *Hämatoxylin-Eosinfärbung: Taf. VIII, Zelle 41*
- *Jennerfärbung: Taf. VIII, Zelle 31.*
- *Giemsafärbung: Taf. III, Zellen 9—12.*
- *Mit Einschlüssen: Taf. IX, Zelle 4 und 5.*
- *Pathologische Formen: Taf. VII, Zellen 18—30.*

Diese Leukozytenart ist etwas größer als die N. und von diesen sofort durch den Kern und spezifische Granulation zu unterscheiden.

Der Kern ist polymorph, wenig gelappt, sehr häufig zweigeteilt, und es sind dann die Abschnitte durch eine feine Brücke verbunden. Nicht selten kommen auch 3—4—5 Kernteile vor, die breitere oder feinere Verbindungen haben; niemals aber resultieren jene schmalen, schlank ausgezogenen Kerne wie bei den N., sondern die Polymorphie ist immer plumper und die Abschnitte sind breit und abgerundet. Auch sieht man nie Kernsprossungen wie bei den N.

Der Kern füllt auch nur einen geringen Teil der Zelle aus. Er erscheint bei allen Fixationen und Färbungen heller, also schwächer chromatinhaltig als der Kern der N. durch weniger intensive Basichromatinfärbung. Im übrigen ist die Anordnung von Oxy- und Basichromatin genau dieselbe wie S. 149 beschrieben. Nukleolen fehlen stets, bei Vitalfärbungen sind sie aber nachweisbar.

Pappenheim gibt an, daß bei Toluidinblaufärbung der Kern sogar grünlich, nicht nur heller als der blau-bläulich-violette N.-Kern erscheine.

Die Kernform ist so spezifisch, daß der Geübte die Zelle auch ohne jede Granulafärbung ohne Schwierigkeit erkennt.

Das Protoplasma zeigt nur bei Methylenblaufärbung eine schwache Andeutung des basophilen Retikulums; sonst ist es völlig erfüllt von Granulis. *Die Granula* erscheinen im Nativpräparat als nahezu gleich große, sehr grobe, stark lichtbrechende, gelblich leuchtende Körner, so daß man sie früher wegen dieser Farbe und des Glanzes als Fett angesehen hat. Die Granulation ist azidophil und hat sehr starke und im normalen Blut konstante Affinität zu sauren Farbstoffen; Triazid färbt sie leuchtend rot, bei starker Hitzefixation orangegelb, Eosin-Methylenblau intensiv rot. Bei Giemsa, besonders wenn nicht bald nach der Blutentnahme gefärbt wird, erscheint das Rot oft matt und unschön rotbräunlich. Am besten färbt sie (Liebmann) leuchtend rot die Magdalafärbung (Hollborn).

Sehr häufig besitzen die Eos., wie in Taf. IX, Zellen 4 und 5 dargestellt ist, neben den typischen Granula einige (1—6) Einschlüsse, die unregelmäßig begrenzt sind, sich nicht färben, daher je nach der Beleuchtung hell oder dunkel erscheinen.

Darauf ist bisher nie aufmerksam gemacht worden. Es ist aber eine sehr häufige Erscheinung und zuweilen in der großen Mehrzahl der Zellen zu finden; einmal zählte ich 95% der Eos. mit diesen Gebilden. Nur Weidenreich hat exogene Einschlüsse beschrieben, die aber nach seinen Abbildungen ganz verschieden sind. Liebreich hat besondere Färbungen dieser Granula, die er α' Granula benennt. bekanntgegeben, und das Verhalten durch sehr sorgfältige Untersuchungen charakterisiert.

Das Vorkommen von unreifen, bei Jenner und Giemsa blauen Granula in der gleichen Zelle neben reifen ist extrem selten (Trichinosis: Schleip).

Ich sah das nie, dagegen öfter etwas matter gefärbte einzelne Körner mit noch schwach angedeuteter Basophilie, so bei Helminthen-Eosinophilie.

Die Granula geben intensive Indophenolblaufärbung und Peroxydasenreaktion, färben sich stark nach Altmann, wobei nur wenige oxyphile Substanzen im Protoplasma neben den Granula hervortreten.

Jodophile Substanz ist in Eos. nur ganz selten. Heidenhain erwähnt Schwärzung mit Osmium, empfiehlt aber große Kritik gegen die Auffassung der Fettnatur. Kreibich bekam Bräunung mit Adrenalin. J. Weiss erzielte Aldehydreaktion.

In neuerer Zeit sind die eos. Granula von Pferden von Petry chemisch analysiert worden. Er wies 5—11% Eisen nach, vermißte aber die Hämatingruppe, so daß er für endogene Entstehung im Sinne Ehrlichs eintritt und eine direkte Beziehung zu Hb. ablehnt. Hans Müller nimmt neben dem von Petry gefundenen Eiweißkörper noch Lipoide in den Granula an.

Eos. sind im normalen Blute zu etwa 2—4%, also zwischen 100—200 im m^3, vorhanden. Vermehrungen kommen oft vor und spielen eine beträchtliche klinische Rolle.

Folgendes sind die wichtigsten Affektionen, bei denen eine erhebliche *Vermehrung der Eosinophilen* beobachtet wird:

1. *Myeloische Leukämie*, 4—6 und mehr Prozent Eos. In anderen Fällen trifft man normale Prozentzahlen, aber absolut doch außerordentlich gesteigerte Werte, im Fall von Adler z. B. 31 600.

Selten kommen Myelosen ohne Eosinophilie vor: Atypische akute Leukämie, s. diese. Den lymphatischen Leukämien fehlt Eosinophilie nahezu immer.

2. *Scarlatina* ist die einzige akute Infektionskrankheit, bei der auf der Höhe des Prozesses eine oft enorme Eosinophilie vorkommt (500—1000—3000! Eos. — Eig. Beob.). Man hat deshalb gedacht, es könnte Scharlach vielleicht nicht durch Bakterien hervorgerufen sein.

3. *Helminthiasis* in allen Formen. Oxyuris, Trichocephalus, Distomiasis der Lunge, Askaris, Tänien, Botriozephalus, Ankylostomum, Filaria, Anguillula, Echinokokkus, Bilharzia, vor allem aber Trichinosis machen fast immer ansehnliche und starke Zunahmen der Eos.

4. *Asthma bronchiale*, Heufieber, eosinophiler Katarrh als rudimentäre Form, erzeugen hohe Eosinophilie zu Beginn der Anfälle. Nachher erscheinen im Sputum ganze Klümpchen azidophiler Zellen, desgleichen enthält der Harn bei Asthma reichlich ausgeschiedene Eos.

5. *Hautkrankheiten*, wie Psoriasis, Pemphigus, Pruritus, Dermatitis herpetiformis, Quecksilberdermatitis, Urtikaria, Prurigo, Ekzeme steigern die Werte der Eos. oft außerordentlich. Dabei geht (Leredde) die Vermehrung im Blute derjenigen in der Haut und den Blasen voraus.

6. *Neurosen* zeigen sehr oft Eosinophilie. Auch bei nervösen Durchfällen habe ich bis zu 10% Eos. im Blut gefunden und dadurch die von anderer Seite gestellte Diagnose einer chronischen Perityphlitis ausgeschlossen. Nach Klinkert gibt es konstitutionelle und familiäre hohe und bleibende Eosinophilien. Gänsslen beschreibt die Eosinophilie nach Quinckeschem Ödem (bis 20% nach 6—8 Tagen) und bei Migräne.

7. *Postinfektiöse und posttoxische Eosinophilie* in der Rekonvaleszenz fast aller Infektionskrankheiten (s. besonders Gelbert) und Intoxikationen. Nach Typhus z. B. 1200—1500 Eos. in eigenen Beobachtungen.

8. Bei *Milzausschaltung*, aber nicht gesetzmäßig, s. Milzexstirpation. Auch manche schwere Milzerkrankungen, z. B. nach Tropenleiden, zeigen Eosinophilie. Freilich ist dabei die Vermehrung wahrscheinlich durch das Grundleiden bedingt.

9. Selten, mitunter aber sehr hochgradig bei *malignen Tumoren.*

Z. B. Strissower, Carc. uteri mit viel Metastasen 54% Eos. Reinbach bei „Lymphosarkom" 60 000 Eos. Kappis bei Lungenkarzinom 19 430 Eos. Dunger bei Carc. coli L. 35 330, davon 21 290 Eos. Csaki, Darmtumor 30% Eos. bei 31 000 L.

Mehrfach waren bei so hohen Werten die Nerven (Vagus) komprimiert. Liebmann (mündliche Mitteilung) sah bei *Polyneuritiden* 50—55% Eos. — Ein Fall erwies sich bei der Sektion als Vagusneuritis.

In der Umgebung von Karzinomknoten ist oft eine enorme Ansammlung eos. Zellen vorhanden, ebenso bei Lymphogranulom.

10. Kinder haben physiologisch etwas höhere Werte und reagieren mit stärkerer Eosinophilie, z. B. auf Seruminjektion (Schlecht). Es ist aber immer an das häufige Vorhandensein von Parasiten zu denken.

11. Bei Polyzythämie als Wucherung des myeloischen Gewebes nicht selten mäßige Vermehrung (s. dort).

12. Bei multipler Blastomykose (Sproßpilzaffektion). Harter und Lucien (Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1907, S. 528) fanden außer Leukozytose eine Eosinophilie von 18—23%.

13. Bei gewissen Darmaffektionen und Proctitis (Neubauer und Stäubli, Langstein).

14. Akuter Muskelrheumatismus bietet nach Synwoldt 18—22% Eos., bei chronischem Muskelrheumatismus bestehe aber Lymphozytose.

Auch Bittorf erklärt diese Eosinophilie durch Stoffwechselschädigung des Muskels. Er fand 5—12% bei akuten, 5—9% bei subakuten und leichten Fällen. Der Befund sei für die Differentialdiagnose wichtig und spreche für Entzündung. Nach Dragowa verläuft auch die Polymyositis mit kurzdauernder schnell verschwindender Eosinophilie. Liebmann fand bei Rheumatismus oft hohe Werte, aber doch nicht konstant; mein Assistent Dr. Schmid hat aber bei fast 100 Untersuchungen an Rheumatikern in Baden keine Eosinophilie gefunden.

15. *Anaphylaktische Eosinophilie* (Schlecht). Bei Eiweißanaphylaxie tritt ganz regelmäßig eine ganz hochgradige Eosinophilie auf, die theoretisch von sehr großem Interesse ist. Dabei konnte Schlecht den Nachweis führen, daß beim anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens die Eos. wallartig die Bronchien umgeben und zur Ausscheidung gelangen, so daß die histologischen Bilder ungemein an die Befunde bei Asthma bronchiale erinnern. Alle anaphylaktischen Erscheinungen, so auch die anaphylaktische Enteritis und das Arthussche Phänomen, zeigen dasselbe Verhalten.

Wahrscheinlich gehört auch die rasch auftretende Eosinophilie bei positiver Tuberkulinreaktion (Brösamlen, Luithlen, Gelbert, Swan) in diese Kategorie, wenn nicht eine posttoxische Einwirkung vorliegt.

Falta hielt die auf Pilokarpin und Physostigmin auftretende Eosinophilie als durch Reizung des *viszeralen Nervensystems* bedingt. Schwenker und Schlecht konnten aber auf diese Erregungsmittel des autonomen viszeralen Systems keine Vermehrung, sondern eher eine Abnahme der Eos. feststellen und schließen daraus, daß auch bei der Asthmaeosinophilie nicht die Erregung des Vagus entscheidend sein könne. Auch Aschenheim fand keinen einheitlichen Einfluß auf Pilokarpin.

Herrik gibt an, daß Atropin eine Abnahme der Eos. erzeuge und die anaphylaktische Eosinophilie verhindere oder herabsetze.

Immerhin halte ich eine hormonale Eosinophilie durch Erregungen des viszeralen Nervensystems für bisher nicht erwiesen, besonders weil auch der Eosinophilie erzeugende Einfluß der pharmakologischen Mittel zu sehr bestritten ist. Bei vagotonischen Zuständen habe ich fast immer jede Vermehrung vermißt.

Die exsudative Diathese zeigt oft Eosinophilie, die aber nach Aschenheim und vielen anderen mit dem Ekzem parallel geht und mit dessen Heilung verschwindet, während die Diathese bleibt. Mithin muß eine direkte Beziehung zur exsudativen Diathese abgelehnt werden, im Gegensatz zur Annahme von Langstein und Putzig. So verlaufen (Kroll) die Mukosaaffektionen der exsudativen Diathese ohne Eosinophilie.

Die anaphylaktische Eosinophilie ist ein typisch chemotaktisches Phänomen. Alle Autoren, die sich damit beschäftigt haben, lehnen daher grund-

sätzlich die histiogene Bildung der Eos. ab. Sehr wahrscheinlich beruht auch die Helmintheneosinophilie auf anaphylaktischen Vorgängen (Herrik) und kann durch Askaridenextrakte erzeugt werden. Weinberg hat hier gezeigt, daß das Blut alle Eos. unter der chemotaktischen Einwirkung verlieren kann, und den Nachweis geführt, daß lokale Eosinophilie in ihrer Stärke sehr von der Zahl der Bluteos. abhängig ist und schließlich eine lokale Eosinophilie auch vorkommt, bei Mangel aller Eos. im Blut, wegen Abgabe dieser Zellen an den Ort der anaphylaktischen Einwirkung. Damit sind viele Schlüsse früherer Experimentoren über das Verhältnis der Bluteos. zu den Gewebseos. hinfällig geworden. Siehe besonders S. 155ff.

Manche andere oben erwähnte Formen der Eosinophilie gehören gleichfalls in diese Kategorie der Anaphylaxie, so die Vermehrung bei Asthma und bei Hautaffektionen.

Im Gewebe des menschlichen Organismus sind Ansammlungen eos. Zellen etwas Häufiges, so physiologisch im Darm, dann besonders zahlreich bei den eos. Darm- und Rektumkatarrhen, chronischen Darmkatarrhen kleiner Kinder, in Polypen der Nase, in Exsudaten der Pleura, massenhaft in der Umgebung der Bronchien bei Asthma, ähnlich bei Trichinosis im Bindegewebe in der Nähe der Parasiten, in der Wand von Echinokokkusblasen, im Myokard bei Trichinosis, aber (Liebmann) auch bei Diphtheriemyokarditis. Bei Tieren sind Eos. im Netz und Peritoneum schon normal sehr zahlreich (Stäubli).

Verminderungen der Eos. werden beobachtet:

1. Bei fast allen fieberhaften, *akuten Infektionskrankheiten* auf der Höhe des Prozesses (Ausnahme Scarlatina), vor allem bei Typhus abdom. (bis zum dritten Stadium Eos. = 0), sodann Pneumonie (0 bis gegen die Krise); Masern, Sepsis (bei einzelnen chronischen Fällen aber keine Verminderung), akuten Eiterungen, selbst wenn vor der Infektion Eosinophilie bestanden hat. Chronische Tuberkulose vermindert selbst bei hohem Fieber meist die Eos. nicht (Naegeli, Galambos), eine diagnostisch wichtige Tatsache.
2. Bei allen *Intoxikationen*, Injektionen usw. im Beginn des Insultes, während später die posttoxische Vermehrung erfolgt.
3. Bei allen schwereren operativen Eingriffen für kürzere Zeit.
4. Bei perniziöser Anämie, selbst dann, wenn eine Helminthiasis als Ursache vorliegt, offenkundig wegen schwerer Knochenmarksinsuffizienz, aus gleichem Grunde bei sehr schweren und tödlichen Infektionen, die sonst zu Eosinophilie führen, wie experimentelle Trichinosis (Stäubli, Opie, Howart), schwerste Scarlatina (Naegeli).

Wohl das klarste Beispiel einer Eosinophilie ist die Vermehrung auf Trichinelleninfektion, wie sie so eingehend von Stäubli geschildert wird. Dabei zeigt es sich, daß die Zunahme nicht auf Kosten der N. erfolgt und beim Meerschweinchen erst am 8. Tage nach Verfütterung trichinellenhaltigen Fleisches eintritt, somit mit der Auswanderung der Trichinellen in die Muskulatur im Zusammenhang steht. Die Dauer dieser Eosinophilie währt beim Menschen Jahre, trotz Einkapselung der Trichinellen, offenbar weil ein Reiz zurückbleibt. Es scheint auch der Untergang der Muskulatur toxische Eiweißkörper zu erzeugen und damit zu anaphylaktischen Erscheinungen zu führen.

Ebensogut aufgeklärt ist die Entstehung der Eosinophilie auf artfremdes Serum (Schlecht). Dabei kommt es nie zu Hämolyse oder Blutverminderung, und es erzeugt die erste Injektion die Sensibilisierung.

Die *Abstammung der Eosinophilen* aus dem Knochenmark ist allgemein zugegeben. Mitosen werden dort getroffen, und die Zahl azidophiler Zellen nimmt bei Bluteosinophilie nach einzelnen Autoren im Marke ungeheuer zu (Opie, Sternberg, Lossen, S. 210, bei Skarlatina, Schlecht, Miller, nicht aber nach Homma bei Helminthenextraktinjektion).

Auch ist es leicht, völlig überzeugende Zwischenformen von eos. Myelozyten zu polymorphkernigen Eos. zu demonstrieren. Stäubli fand zwar nicht immer höhere Prozentzahlen im Knochenmark; doch verhält es sich bei den N. und neutrophilen Leukozytosen

manchmal ähnlich, ohne daß ein Zweifel an der Markgenese möglich wäre. Es ist dann gewöhnlich die Gesamtmenge des Markes vermehrt.

Vielfach wird eine *histiogene Genese* in der Haut und in Schleimhäuten außerdem noch als möglich angesehen. Dies kann ich nur unter seltenen, hochgradig pathologischen Bedingungen zugeben, wenn myeloisches Gewebe sich, ähnlich wie beim Embryo, an neuen Orten bildet, perivaskulär. Aber auch jetzt entstehen Eos. aus ihren normalen Vorstufen, den Myelozyten, und in diesen myeloischen Bezirken sind stets auch andere Markzellen vorhanden.

Beim Brochialasthma, für das eine histiogene Genese der Eos. vielfach behauptet worden ist, finden sich aber nur Eos. im Gewebe, und zwar ganz dominierend polymorphkernige. Einkernige Gebilde im Schnittpräparat werden wegen der Kleinheit und Dunkelfärbung der Kerne als Schnitteffekte durch die häufig hantelförmigen Kerne erklärt.

Im Sputum sind zwar mononukleäre Zellen häufig; es handelt sich aber um Degenerationsformen, nicht um Jugendstadien, wie schon der verklumpte kleine, kein deutliches Chromatingerüst aufweisende Kern beweist. Schwarz hat gezeigt, daß diese scheinbaren Myelozyten sich mit Hämatoxylin intensiv und homogen färben, was Myelozyten nie tun. Das gleiche bewies Liebmann mit der Magdala-Thioninblaumethode S. 151. Er konnte zeigen, daß die Sputumeos. in bezug auf ihre Kerne sehr wechseln, und daß Wasserzusatz schon sofort mehr einkernige Elemente entstehen läßt. Von wirklichen eos. Myelozyten im Sputum konnte ich mich bisher nie überzeugen.

Bei langjähriger hochgradiger Eosinophilie finde ich *auch im Blut scheinbare Myelozyten mit kleinem ovalen Kern, der aber durch ganz altkernigen Chromatinaufbau völlig von Myelozyten abweicht.* Diesen Befund, den ich am ausgeprägtesten bei einem eosinophilen Granulom erhoben habe, erscheint mir von großer Bedeutung in dieser Frage.

Heineke und Deutschmann fanden bei Beginn des Asthmas eine enorme Zahl von Eos. im Blut, nach kurzer Zeit aber Sinken auf niedrige Werte, so daß die Ausscheidung einer Flut von Eos. nach den quantitativen Verhältnissen nichts Auffälliges biete.

Völlige Klärung aber haben die Erfahrungen bei Anaphylaxie gebracht, daß es sich wegen der Übereinstimmung der klinischen und histologischen Erscheinungen nur um chemotaktische Vorgänge handeln kann.

Über solche angeblich *histiogene Eosinophilie* besteht eine sehr umfangreiche Literatur. Viele Autoren treten für ihre Existenz ein[1]), viele sprechen sich ebenso entschieden dagegen aus.

Schwarz erklärt bei mehrjährigem Studium dieser Frage sich ausschließlich für hämatogene Entstehung, desgleichen Schridde 1910, der die behaupteten Myelozyten als Täuschung bezeichnet, auf das Fehlen von Mitosen trotz größter Mengen von Eos. hinweist und das gleichzeitige Vorkommen sehr zahlreicher Bluteos. in den Kapillaren in der Nähe dieser Herde mit Zählungen belegt. Maximow (1905) erklärt alle Eos. im Bindegewebe als ausgewanderte Blutzellen und betont, es gibt keine lokale Genese im Bindegewebe.

Stäubli macht darauf aufmerksam, daß im Sputum bei Trichinosis keine Eos. vorkommen und bei anderen Myositisformen auch keine Eos. gefunden werden, mithin sei ein chemotaktischer Vorgang im Spiel, wenn bei Asthma solche Massen im Sputum erscheinen.

Schlecht verlegt den Ursprung der nach Seruminjektionen sehr stark vermehrten Eos. auf das Knochenmark, weil dessen Gehalt an diesen Zellen außerordentlich steige. Falta und seine Mitarbeiter leiten die nach Anwendung autonomotroper Mittel erscheinende Eosinophilie „streng nur vom Knochenmark“ ab.

In letzter Zeit haben fast alle und außerordentlich kompetente Autoren sich entschieden gegen lokale Entstehung ausgesprochen; ich möchte nur Arnold, Aschoff, Rössle, M. B. Schmidt, Schridde nennen und auch auf die Spezialstudien Miller, Schlecht, W. Fischer, Weinberg, Downey, Sternberg, Cattaneo verweisen. Ich halte daher die *histiogene Genese eos. Zellen*, selbstverständlich abgesehen von myeloischer Metaplasie, *für voll-*

---

[1]) Dominici und die Mehrzahl der französischen Autoren, ferner Neusser, Gollasch, Brown, Pröscher, Hoffmann, Fuchs, Weidenreich, Pappenheim (aus Mikromyeloblasten), Heidenhain, Simon, Pascheff, Mosny, Goldzieher, Albu und Werzberg u. a. Sansonow, Schüler von Maximow, hält eine histiogene Genese nicht für unmöglich, die Mehrzahl der Zellen aber für hämatogen zugewandert.

ständig widerlegt. Ich selbst konnte nie etwas für die Richtigkeit dieser Theorie entdecken und sah sie immer als irrtümliche Deutung an.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Untersuchungen von Homma über das zeitliche Auftreten der Gewebseosinophilie. Nach dem sehr sorgfältigen Studium, dessen Ergebnisse in den folgenden Kurven wiedergegeben werden, erfolgt zuerst die Bluteosinophilie in den Kapillaren, dann diejenige der Gewebe, und schließlich erreicht das Knochenmark die normalen durch die Abgabe zuerst reduzierten Werte wieder. Nie sah er Eos. im Gewebe zuerst, stets immer im Anfang in den Gewebskapillaren. Nie fand sich Übergang von *L*. in Eos.

Wegen des Fehlens der Mitosen und der echten Myelozyten nehmen deshalb die Anhänger einer histiogenen Bildung eine Entstehung aus *L*. an, wobei sich die *L*. ohne jedes weitere Zwischenstadium (etwa von Myelozyten) in Eos. umwandeln sollten: Dominici, Weidenreich und fast alle Autoren, die für histiogene Genese eintreten.

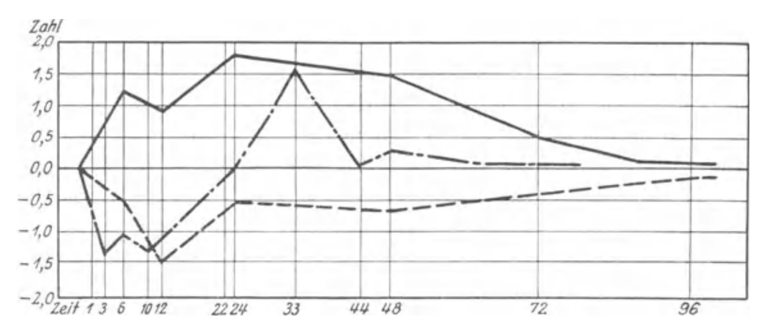


Abb. 25. Zeitliches und quantitatives Verhalten der Eos. im Blut, Gewebe und Knochenmark auf Helminthenextraktinjektion nach Homma.

——— Kurve der Bluteosinophilie,
—·—·— „ „ Gewebseosinophilie,
— — — „ „ Eosinophilen im Knochenmark.

Diese hypothetische Umwandlung von *L*. zu Eos. wird indessen fast nur mit den behaupteten Übergangsbildern belegt. *Dabei ist es auffallend, daß noch kein Autor auch nur einmal behauptet hätte, solche Zwischenstufen im Blut gefunden zu haben.* Gelegentlich müßten sie da doch anzutreffen sein, wenn dieser Bildungsmodus überhaupt vorkäme. Freilich werden sie für die Gewebsschnitte oft zitiert; aber dort ist ja ebenso sehr mit der anderen Möglichkeit zu rechnen, daß *L*. und Makrophagen Granula zerfallener Eos. aufgenommen haben (Ascoli, Stäubli u. a.). Sternberg hat diesen Modus klar bewiesen.

Als leicht verständlich und wahrscheinlich könnte man es wohl nie erklären, daß neben der jederzeit klaren Genese aus Myelozyten durch leicht zu verfolgende Umwandlungen des Kernes und Umbildung der erst basophilen in oxyphil reagierende Granula und des anfänglich stark basophilen in ein fast oxyphiles Protoplasma noch ein zweiter durchaus verschiedener Modus der Entstehung eos. Zellen existieren sollte.

Einzelne Autoren hatten schon früher (Klein, Saltykow) eine Genese der *eosinophilen Granula aus Hämoglobin* angenommen.

Klein fand in einem hämorrhagischen pleuralen Erguß, Saltykow in bluthaltigen Lymphknoten des Menschen viele eos. Zellen. An beiden Stellen handelte es sich um Blutzerfall, und weil nun der gelbliche Farbenton der azidophilen Körner und die Eosinfärbbarkeit mit den R.-Trümmern übereinstimmte, kamen die Autoren auf die Ableitung der eos. Granula aus Hb.

Derartige Ansichten, die auch schon früher geäußert worden waren, bei denen genetische Beziehungen in allererster Linie doch nur aus ganz oberflächlichen und rein äußerlichen Merkmalen abgeleitet wurden, hatte Ehrlich schon bekämpft, indem er eine Reihe von Differenzen hervorgehoben hatte, wie das verschiedene Verhalten gegenüber Glyzerin, starker Hitze, Naphthylamingelbglyzerinlösung zwischen Hb. und Eos. und die Anwesenheit tief leuchtend roter eos. Körnchen trotz schwerer Anämie mit äußerst blassen R. (dabei müßte ja eine Hb.-Konzentrierung angenommen werden [Stäubli]). Loele gibt eine spezifische Reaktion der eos. Granula mit α-Naphthol an.

In neuerer Zeit verteidigt vor allem Weidenreich in zahlreichen Arbeiten die *Hb.-Genese der eos. Granula.* Die Behauptungen Weidenreichs sind aber heute, trotz einiger Zustimmungen, *vollständig widerlegt.*

Gegen eine Entstehung eosinophiler Granula aus Hb. in irgendeiner Form spricht meiner Überzeugung nach das spezifische Verhalten der Eos. nach ihrer gesamten Morphologie und Biologie.

Ich kann mir nicht vorstellen, daß ein L. durch Aufnahme von totem Material zu einer ganz anderen Zelle wird mit total verschiedenem Kern, mit ganz anderem Protoplasma, mit Granula, die, wie myeloische Zellen, im scharfen Gegensatz zu lymphatischen, Indophenolblausynthese geben. Ich kann mir auch nicht vorstellen, daß Zellen mit aufgenommenen Erythrozytentrümmern, im Gegensatz zu ihren Ursprungszellen, ganz scharf ausgeprägte spezifische chemotaktische Eigenschaften gewinnen, auf septische Infektion sofort gänzlich aus dem Blute verschwinden, auf chemische, anaphylaktische Körper in größten Zahlen auftreten, mit der Erholung von infektiösen und toxischen Stoffen zunehmen und mit der schwereren Intoxikation selbst dann verschwinden, wenn eine mäßige Dosis des gleichen Virus hochgradige Zunahme erzeugt (Trichinosis, Ankylostomum, Skarlatina).

Diese Annahme der Entstehung einer ganz neuen Zellart lediglich durch Hb.-Aufnahme muß um so eigenartiger berühren, wenn wir bedenken (Stäubli), daß eine so hoch komplizierte und labile Verbindung die Ursache sein soll, und daß nun dieses labile Material für die ganze Zeitdauer des Zellebens erhalten bleiben sollte.

Erst recht aber wird diese hypothetische Genese unwahrscheinlich, wenn wir wissen, daß im Knochenmark diese gleiche Zellart in ganz anderer Weise entsteht, und daß hier die Granulation aus einer unreifen basophilen Vorstufe sich entwickelt, mithin tinktoriell doch ganz anders sich verhält. Hier erfolgt also die Bildung durchaus nicht aus azidophilen Körnern, wie die Anhänger der Hb.-Genese es für andere Stätten des Blutzerfalls anführen.

Maximow und Dantschakoff bekämpfen diese Auffassung durch embryologische Studien, in denen sie keine Anhaltspunkte für diese Genese finden und auf die Trennung der leuko- und erythropoetischen Gewebe bei manchen Tieren hinweisen. Pappenheim betont außer dem eigenartigen chemischen Verhalten des Kernes das Vorkommen von Eos. bei Tieren ohne Hb. (Krustazeen!), ferner die mitotische Vererbung des angeblich exogenen Materiales der Granula. Arnold erklärt sich des entschiedensten gegen Weidenreich und deutet die Granula für endogene Bildungen aus Plasmosomen, ähnlich Meves. W. H. Schultze verwertet die Oxydasenreaktion gegen die Hb.-Abstammung. Gerade dieses Argument erscheint mir von sehr großer Bedeutung, weil jedes einzelne Korn, auch außerhalb der Zelle, die Reaktion gibt, nie aber Trümmer von Erythrozyten positiv reagieren. Erich Meyer und Kämmerer zeigten die Aufnahme von Erythrozytentrümmern im Reagenzglasversuch bei Hämoglobinuriekranken, ohne daß je eos. Granula entstanden wären. Benjamin (Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 11) konnte die gleiche Phagozytose für das zirkulierende Blut nachweisen ohne folgende Eosinophilie. Ascoli erklärte in Blutlymphdrüsen den behaupteten Übergang von L. zu Eos. für Phagozytose von R.-Trümmern durch Makrophagen, wie ganz besonders auch Sternberg.

Petry bewies ferner die Abwesenheit des Hämatins in den Granula, so daß der Eisenreichtum nicht als positives Zeichen der Hb.-Entstehung angesprochen werden konnte. Miller zeigte, daß zerfallendes Hb. ganz andere Farbreaktionen gibt und daß die eos. Granula gegenüber seiner elektiven Hb.-Färbung versagen. Besonders haben dann aber die Aufklärungen vieler Eosinophilien als anaphylaktischer Erscheinungen jeden Gedanken an den Hb.-Ursprung der eos. Körner zurückgedrängt.

So hat sich auch die Eosinophilie auf Blutinjektion ins Peritoneum als anaphylaktische Teilerscheinung geklärt und hat Sternberg damit die Aussichten von Stchastnyi und Weidenreich endgültig zurückgewiesen unter

vollständiger Zustimmung der Pathologentagung 1913. Sternberg zeigte, daß im Peritoneum nur polymorphkernige Eos. zugewandert sind, daß Myelozyten nur im Knochenmark, dort dann in größter Reichlichkeit vorkommen, und daß eine Umwandlung von *L*. der Peritonealflüssigkeit in Eos. nicht vorkommt, sondern nur Phagozytose der Erythrozytentrümmer.

Am stärksten sind wohl die Gegenargumente, die Stäubli in dieser Frage vorgebracht hat. Er, ebenso Drzewina (Arch. of anat. micr. **13**. 1912) weisen darauf hin, daß die Granula fast bei jeder Tierart in bezug auf Größe und Form ganz verschieden sind (rund beim Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen, stäbchenförmig bei der Katze, scheibenförmig beim Pferd), daß folglich bei der behaupteten Entstehung die roten Zellen bei jeder Spezies anders zerfallen müßten, dabei aber doch z. B. auf Injektion von Pferdeblut bei einem anderen Tiere die Eos.-Granula niemals in der Pferdeblutform erscheinen. Durch dieses Argument ist die Eos.-Bildung aus R.-Trümmern, wie sie Weidenreich angenommen hatte, völlig widerlegt. Es bliebe jetzt nur noch der andere Modus, daß das aufgenommene Hb. erst von der Zelle nach vorhergehender Auslaugung und Ausfällung metabolisch umgewandelt würde, und jetzt erst durch eigentliche Zellfunktion die Bildung der Granula vor sich ginge. Damit sind dann allerdings alle äußeren Farbähnlichkeiten (ungefärbt und bei Eosin- und anderen Färbungen), die ja die Vermutung der Hb.-Natur geweckt hatten, dahingefallen, d. h. alle die früheren Argumente waren haltlos gewesen.

Die Beweismomente Weidenreichs sind durch zahlreiche Hilfshypothesen gestützt. Ich verweise für die Darlegung und Widerlegung auf die 2. Aufl., da eine weitere Ausführung heute zwecklos erscheint, weil die ganze Theorie jeden Boden verloren hat.

Eine Anreicherung der Eos. aus dem Blute gelingt mit der Methode Liebreich, ebenso die Erzeugung von Charcotkristallen, jedoch nur, wenn die Zellen im Blute existieren. Es handelt sich entgegen Liebreich nicht um Erzeugung von Eos.; denn diese fehlen auch mit der Methode Liebreich, wenn das Blut z. B. bei Typhus oder Miliartuberkulose diese Zellen nicht enthält (Liebmann). Sehr viel einfacher bekommt man diese Anreicherung der Eos. schon in den ersten Gerinnungshäutchen bei langsam gerinnendem Blut, z. B. bei Hämophilie (eigene Beobachtung).

Die *physiologische und pathologische Funktion* der Eos. ist uns heute wenigstens teilweise verständlich. Die Zellen haben fraglos eine wichtige Aufgabe bei der Unschädlichmachung parenteralen artfremden Eiweißes zu erfüllen; das zeigen uns die Befunde bei den anaphylaktischen Vorgängen.

Bei Zerfall von Muskelsubstanz (Trichinosis, Myokarditis), von roten Blutkörperchen (Blutinjektion), von Epithelien der Haut (Ekzem, Hautkrankheiten, Scharlach) erfüllen offenkundig die chemotaktisch angelockten Eos. im Sinne der Abwehr spezifische wichtige Funktionen.

Man kann daher auch eine ähnliche Funktion bei den normal so zahlreich im Darmkanal gefundenen Eos. voraussetzen. Dafür spricht ja auch das völlige Verschwinden in den Darmschichten bei Hungertieren (Opie, Schwarz).

Bei Injektion von artfremdem Eiweiß (Vakzinetherapie, Tuberkulin) zeigt uns eine auftretende Bluteosinophilie, daß eine Sensibilisierung eingetreten ist. Jetzt sind die Zellen mobil geworden und hat eine starke Chemotaxis und eine Neubildung im Knochenmark eingesetzt. Darauf beruht die Eosinophilie bei Tuberkulin und wohl auch bei Arsen.

Jede Eosinophilie setzt aber außer dem Reiz auch die Funktionsfähigkeit des Knochenmarks voraus. Dafür liefert die klinische und experimentelle Erfahrung zahlreiche Beispiele. *Die Vermehrung der Eos. ist daher stets eine Reaktion*, und kann es eine eos. Diathese nicht geben, so wenig wie eine neutrophile Diathese. Auch eine konstitutionelle Eosinophilie ist unmöglich und nur scheinbar.

Phagozytose der Eos. ist extrem selten. Nattan-Larier will im Reagenzglas Aufnahme von Bakterien gesehen haben. Sehr wahrscheinlich ist die bei Anaphylaxie sich zeigende Funktion der Eos. nicht die einzige und müssen noch andere Ursachen der Eosinophilie ins Auge gefaßt werden.

Sehr wahrscheinlich entstehen die Charcot-Neumannschen Kristalle aus den Eos.; denn das Zusammenvorkommen ist ein regelmäßiges.

Literatur. Spezielle Studien über Eos. Z.

Siehe ferner Histioide Leukozyten S. 240, Asthma bronchiale, Helminthiasis.

Achard et Ramond, Fol. haematol. **11**, 194 (Pleuraexsudat); Soc. méd. Paris 1909, S. 483 (Pleuritis). — Ahl u. Schittenhelm, Zeitschr. f. exp. Med. **1**, 111. 1913 (Anaph.). — Albu u. Werzberg, Zeitschr. f. klin. Med. **77** (Darm). — Arneth, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **208**, 323. 1912 (Pneum.). — Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**. 1907; Ziegl. Zentralbl. **21**. 1910; **24**. 673 (Granula). — Aschenheim, Naturf.-Vers. 1912; Zeitschr. f. Kinderheilk. **10**, 503. 1914. — Aschenheim u. Tomono, Monatsschr. f. Kinderheilk. **10** u. **11**. — Ascoli, Fol. haematol. **1**, 686. — Askanazy, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 44 u. 45. — Aubertin, Presse méd. 1921, S. 314 (bei Pulmonalsklerose 65—70% auf 7—26 000 L.). — Aubertin et Ambard, Cpt. rend. de la soc. de biol., 16. II. 1907 (Sekretininjektion). — Barbano, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217** (lokale Eos.). — Barjon et Cade, Arch. de gén. méd. 1903 (Pleuraexsudat). — Barker, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1894. — Baur usw., Arch. de méd. exp. 1913 (Pleura). — Benfey, Monatsschr. f. Kinderheilk. **11**, 421. 1912 (exsudative Diathese). — Bertelli, Falta u. Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. — Bettmann, Volkmanns klin. Vortr. 1900, Nr. 266. — Bittorf, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 13. — Bloch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903 (bei Parasiten). — Bloch et Aubertin, Cpt. rend. de la soc. de biol., 24. II. 1906. — Boidin et Fiessinger, Soc. méd. Paris 6. II. 1908. — Brandstetter, Inaug.-Diss. Heidelberg 1913 (exsudative Diathese). — Brösamlen (s. Tuberkulose). — Brown, Journ. of exp. med. 1898. — Burnet, Inaug.-Diss. Paris 1904 (Pleuraexsudat). — Cannon, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 10. — Cattaneo, Haematologica **1**, 409. 1920. — Chauffard et Boidin, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 13. XII. 1907. — Courmont, Fol. haematol. **1**, 389. — Coshinas, Arch. gén. de méd. 1908. — Csaki, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 97. — Dantschakoff, Arch. f. mikr. Anat. **73**. 1908. — Dominici, Fol. haematol. **8**, 97. — Downey, Proc. Amer. soc. anat. 1913 u. Fol. haematol. A. **19**, 148 (Granula, endogene Entstehung). — Dragowa, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14. — Dunger, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 37. — Edelmann u. Karpel, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1271 (Harnwege). — Ehrlich, Naturf.-Vers. 1904; Farbenanalytische Untersuchungen S. 13, 20, 32, 35. — Van Embden, Münch. med. Wochenschr. 1902. — Emrys-Roberts, Brit. med. journ. 1914, S. 1176 (Heufieber). — Eppinger, Vagotonie. Samml. klin. Abhandl. 1910. — Fischer, W., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**. 1915 (Heuasthma); Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **55**. 1913 (gegen lokale Entstehung). — Fölger, Zeitschr. f. Infektionskrankh. **4**. 1908. — Fricker, Arch. f. Verdauungskrankh. **18**. 1912 (Proktitis). — Fuchs, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **63**. 1899. — Galambos, Fol. haematol. A. **13**, 269. 1912. — Gänsslen, Med. Klin. 1921, S. 1202 u. 1232. — Gelbart, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1912, S. 1097 (Infektionskrankheiten). — Goldmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **3**. 1892. — Goldzieher, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **10**, 174. 1912 (Eos. aus Hb.). — Gollasch, Fortschr. d. Med. **7**. 1889. — Grosso, Fol. haematol. A. **9**, 712; **14**, 18. 1912. — Grund, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **46**, 236. 1913. — Gütig, Arch. f. mikr. Anat. **70**. — Hatiegan, Fol. haematol. **14**, 57 (klinische Bedeutung). — Herrik, Journ. of the Amer. med. assoc. 1911, S. 1836 (Asthma); Arch. of internal med. **11**, 165. 1913 (Askaridenextrakt); **13**, 794. 1914 (Atropin). — Hildebrandt, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 3 (Sputum, Eos.-Färbung). — Hirschfeld, Fol. haematol. **9**, 404; **12**, 339 (hochgradige Eosinophilie). — Hoffmann, Berl. klin. Wochenschr. 1902 (Hg-Dermatitis). — Homma, Kongr.-Zentralblatt **20**, 391. — Howard, Journ. of med. research. **17**. 1907. — Hug, Inaug.-Diss. Zürich 1904 (Rundzellensarkom). — Jolly, Arch. de méd. exp. **10**. 1898 (Kernform). — Kappis, Münch. med. Wochenschr. 1907. — Kämmerer u. Erich Meyer, Fol. haematol. **7**, 91. — Kautsky, Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 1904. — Kipp, Fol. haematol. A. **18**, 58. 1914 (gegen N.-Umwandlung). — Klein, Zentralbl. f. inn. Med. 1899. — Klinkert, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 21 (familiäre Eos.); 1918, Nr. 3; Zeitschr. f. klin. Med. **89**. 1920. — Kollmann, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1912, S. 605 (Eos. bei Vögeln). — Komarowsky, Arch. f. Verdauungskrankh. **16**. — Kroll-Lifschütz, Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**, 603. 1914; Inaug.-Diss. Basel 1913 (exsudative Diathese). — Lams, Rev. de méd. 1907. — Langstein, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 623 (eos. Darmkatarrh). — Lanine, Inaug.-Diss. Lausanne 1912 (Süßwasserfische). — Lenoble, Arch. de méd. exp. 1908. — Leopold, New York med. journ. 1914, S. 225 (bei Chorea). — Leredde, Soc. méd. Brüssel 1903 (Hautaffekt.). — Lewis, Journ. de l'anat. et physiol. **38**. 1904. — Liebmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 438. 1915. — Liebreich, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**. 1916 (α'-Granula); Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 275. — Loele, Ziegl. Zentralbl. **22**. — Löwenthal, Rev. méd. de la Suisse romande 1915 (Ischiadikusentfernung). — Luithlen, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47**, 20. 1921. — Maximow, Anat. Anz., Erg.-Bd. 1905. — Maase u. Zondek, Münch.

med. Wochenschr. 1917, S. 968 (schwere Trichinose). — Meyer, A., Brauers Beitr. **29**, 51. 1913 (Pleuraergüsse). — Meyer, K., Inaug.-Diss. Rostock 1904 u. separat im Buchhandel (Monographie). — Meier, P., Inaug.-Diss. Zürich 1905. — Melnikow, Wratsch 1910. — Miller, Ziegl. Zentralbl. 1914, S. 241 (gegen Hb.-Ursprung der Eos.). — Morel et Chabanier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1913, S. 949 (Prostataaffekt.). — Mosny et Harvier, Arch. de méd. exp. 1907. — Mosny usw., Arch. de méd. exp. **24**, 489. 1912 (Pleuraerguß); Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1913, S. 120. — Müller, H., Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 1025 (Chemie der Granula). — Müller, H. F., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **29**. — Müller, H. F., u. Rieder, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48**. — Naegeli, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 575 (Tuberkulin). — Nattan-Larrier et Parvu, Semaine méd. 1909, S. 180; Cpt. rend. de la soc. de biol. **66**, 574 (Bakteriophagie). — Neubauer u. Stäubli, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2380. — Neusser, Wien. klin. Wochenschr. 1893. — Niedick, Inaug.-Diss. Rostock 1914 (klinischer Befund). — Oehler, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **25**. — Opie, Amer. journ. 1904, S. 217, 477, 988. — Pappenheim, Fol. haematol. **1**, 407; **2**, 166, 270; **3**, 564; **5**, 8; **8**, 1, 107, 388, 522; **9**, 1, 405. — Pascheff, Fol. haematol. A. **11**, 430 (Augenaffekt.); **13**, 83 (Konjunktiva). — Petrone, Sperimentale 1907. — Petry, Biochem. Zeitschr. **38**, 92; Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1892 (Chemie der Granula); Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 1360. — Pröscher, Fol. haematol. **1**, 638; **2**, 543 (experimentelle Eos.). — Pültz, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **111**, 1. 1911 (Hautaffekt.). — Pusey, Journ. of the Americ. med. assoc. **56**, 952 (Frühjahrskatarrh). — Putzig, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 429. 1913; **10**, 507. 1914 (exsudative Diathese). — Reckzeh, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. — Reicher u. Stein, Fol. haematol. **9**, 397. — Rheindorf, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **14**, 212. 1913 (Eos. im Appendix). — Rosello, Cpt. rend. de la soc. de biol., 17. VII. 1909. — Rosenstern, Jahrb. f. Kinderheilk. **69** (Ekzem). — Rössle, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914. — Roth, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112** (Arnethsches Blutbild). — Sabin, Amer. journ. of anat. **4**. — Sabrazès, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 13. — Sabrazès et Lafon, Fol. haematol. **6**, 3. — Saltykow, Prag. Zeitschr. f. Heilk. **21**. — Samonow, Fol. haematol. **8**, 227. — Schilling, In Mense, Tropenkrankh., gegen Weidenreich. — Schittenhelm usw., Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**, 412. 1912 (Anaph.). — Schlecht, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 137. 1912; Kongr. f. inn. Med. 1912, S. 416 (Anaph.); Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**; Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15 (As-Schädigung). — Schlecht u. Schwenker, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 405. 1912 (Anaph.). — Schleip, Atlas 1905. — Schmidt, Zeitschr. f. klin. Med. **20**. — Schridde, Entzündungslehre. Jena 1910. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2593; Naturf.-Vers. 1911 (Thymus-Eos.). — Schrumpf u. Zabel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. — Schuh, Arch. f. Dermatol. **109**, 101. 1911 (Gonorrhöe). — Schultze, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **95**. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. — *Schwarz, Monographie. Wiesbaden 1914 u. Ergebnisse Lubarsch u. Ostertag 1914.* Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Januar 1914. — Schwarz, Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 21; 1911, Nr. 8. — Schwenker u. Schlecht, Zeitschr. f. klin. Med. 1912, S. 77 (Veg. Nerven S.); Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **68**, 163. 1912 (Anaph.). — Simon, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907; Cpt. rend. de la soc. de biol., 16. XII. 1905; Intern. clin. 1906 (Sekretininjektion). — Skorczewski u. Wasserberg, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1912 (Pharmakologie). Stäubli, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 43 (experimentelle Trichinosis); Trichinosis. Bergmann. 1909; Volkmanns klin. Vortr. **543** (Monographie); Ob.-Engad. med. Festschr. 1910; Ergebn. d. inn. Med. **6**. 1910. — Steiger, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1869 (Pilokarpin). — Steiger u. Strebel, Zentralbl. f. inn. Med. 1913, Nr. 42 (Frühjahrskatarrh). — Sternberg, Naturf.-Vers. 1913; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**, 573. 1914. — Ströbel, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1538 (Anaph.). — Stschastnyi, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. 1906. — Sultan, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **82**. 1906 (Lit.!). — Swan, Kongr.-Zentralbl. **8**, 222 (Tuberkulin). — Synwoldt, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 98 (Muskelrheumatismus). — Taratynow, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **15**, 284. 1914 (eos. Granulom?). — Timphus, Inaug.-Diss. Leipzig 1914 (in Geweben). — Treupel, Inaug.-Diss. Jena 1913 (Dermat. herpetif.). — Tryb, Fol. haematol. A. **12**, 295. 1913. — Turettini, Rev. méd. de la Suisse romande 1909, Nr. 8 (Pleuraexsudat). — Uyeyama, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916 (gegen lokale Genese). — Vallilo, Fol. haematol. **8**, 111 (gegen histiogene Genese). — Warthin, Boston med. a. surg. journ. 1901. Michigan 1903 (Monogr.). — Weidenreich, Anat. Anz. 1901, 1902; Arch. f. mikr. Anat. **72**; Fol. haematol. **2**, 163; Verhandl. d. anat. Ges. **22**, 81—91. 1908, 1909. (Diskuss.) u. S. 28. — Weill, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**, 193. 1920 (Bildung in Tumoren); Arch. f. mikr. Anat. **93**. 1919 (Darm). — Weinberg, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1913, S. 1059 (Askaridenextrakt). — Weinberg et Séguin, Ann. de l'inst. Pasteur **28**, 470. 1904. — Wendenburg, Brauers Beitr. **23**, 103. 1913 (Sputum). — Widal et Faure, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907. — Widmer, Dtsch. Arch.

f. klin. Med. **125**, 51. 1918. — Wiener, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 6 (Proktitis). — Wolff, A., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **28**. 1900 (Monogr.!). — Wulffius, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **16** (Myokarditis). — Wüstenberg, Inaug.-Diss. Jena 1913 (Prurigo Hebrae). — Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893. — Zietschmann, Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **22**. 1905 (Lit.!). — Zibordi, Haematologica **1**, 450. 1920 (eigenartige Eos. bei Hunden). — Zirkovic, Inaug.-Diss. Zürich 1911 (gesunde Kinder).

Die basophilen Leukozyten.

Die Mastzellen des Blutes (Ma.).

Abbildungen und Erklärungen
- *Triazidfärbung: Taf. VIII, Zellen 11 u. 12.*
- *Methylenblaufärbung: Taf. VIII, Zellen 32 u. 33.*
- *Hämatoxylin-Eosinfärbung: Taf. VIII, Zelle 42.*
- *Jennerfärbung: Taf. VIII, Zelle 21.*
- *Giemsafärbung: Taf. III, Zellen 23—25.*
- *Leukämische Mastzellen: Taf. XXIV, oben.*

Die Mastzellen des Blutes sind, von pathologischen Formen abgesehen, kleine Zellen (etwa 8—10 μ); doch kommen auch größere vor.

Ihr *Kern* weist eine besondere, eigenartige, von der Polymorphie der N. und Eos. ganz abweichende Lappung auf, deren Gestaltung noch viel schwerer zu beschreiben ist. Oft sind neben den Hauptlappungen noch kleinere Vorwölbungen vorhanden.

Es muß mit Entschiedenheit betont werden, daß dieselbe Kernform öfter vorkommt und daß neben stärkster Polymorphie doch gewisse charakteristische Gestaltungstendenzen sich ausprägen, so daß man die Kernform nicht als ein degeneratives Gebilde, sondern als den Ausdruck einer eigenartigen Reifetendenz bezeichnen muß. Nur selten sieht man die Polymorphie so weit entwickelt, daß die Segmente ähnlich wie bei den N. nur noch durch dünne Kernfäden zusammenhängen.

Der *Kernaufbau* besteht in einer ganz regelmäßigen zierlichen Felderung von Basi- und Oxychromatin, wie ich mich an vielen Hunderten von Ma. ausnahmslos überzeugt habe. Damit ist jede Ähnlichkeit des Kernes mit dem *L*.-Kern vollständig hinfällig; wohl aber besteht völlige Übereinstimmung mit allen reifen myeloischen Kernen. Der Kern ist also kein Kompaktkern (Pappenheim).

Dabei ist der Kern nicht besonders reich an Basichromatin und erscheint deshalb bei fast allen Färbungen heller als an den andern Leukozyten. Nukleolen sind nie zu bemerken, außer bei Vitalfärbung.

Auch Maximow beschreibt den Kern als etwas heller und lockerer als den Kern der N., sonst aber von gleicher Polymorphie.

Das Protoplasma ist oxyphil und zeigt bei Methylenblaufärbungen nur minimale Residuen eines basophilen Retikulums. Pappenheim beschreibt ein deutliches Spongioplasma bei Hämatoxylinfärbung.

Die *Granula* füllen das Protoplasma vollkommen aus; sie sind rund, grob (s. z. B. die sehr schönen Abbildungen in Pappenheims Atlas, Prototyp 48, Zellen 19—21), ohne Lichtglanz leicht wasserlöslich, ziemlich von gleicher Größe. Im Dunkelfeld glänzen sie nach Saar. Sie färben sich bei Vitalfärbungen sehr rasch, immerhin doch erst nach Absterben der Zelle.

Wegen der starken Wasserlöslichkeit sind die Granula bei sehr vielen Färbungen schlecht dargestellt, zum Teil verschmolzen, verklumpt oder ganz aufgelöst, eckig usw. Maximow empfiehlt daher, nicht unter 75% Alkohol zu verwerten.

Nicht selten finden sich wasserlösliche und wasserresistentere Körnchen in derselben Zelle. Unreife Ma.-Granula dagegen sind viel widerstandsfähiger gegen Wasser und stets völlig rund.

Bei den Färbungen, bei denen Methylalkohol zur Fixation verwendet wird und die Wasserspülung kurz ausfällt, erscheinen die Zellen vollkommen von der Granulation aus-

gefüllt, bei den übrigen Fixationen und Färbungen kommen aber oft negative Granulabilder vor, wobei man in diesen vakuolären Gebilden mitunter noch kleine Reste, die sich nicht gelöst hatten, beobachten kann. Pappenheim (Atlas) erklärt den Sitz der Granula als intervakuolär. Intervakuolär sieht man aber nur kleine Reste, wenn die Hauptmenge in Wasser gelöst ist; die großen nichtlädierten Körner können nicht intervakuolär gelegen sein.

Die Granula verhalten sich in reifem Zustand basophil und erscheinen meist in Metachromasie. Sie sind bei Methylenblau blauviolett-violett (wenn Azur oder Methylviolett vorhanden ist); bei Jenner violett in verschiedenen Farbenspielarten, je nach den Farbstoffen; bei Triazid farblos (negativ) oder zum Teil oft als schwärzliche Reste erhalten; bei Giemsa auch je nach der Lösungs- und Färbungsdauer stark variabel, meist malvenfarben oder violett; nicht selten hat sich die ganze Granulamasse gelöst und bleibt das Protoplasma tief dunkelviolett gefärbt zurück.

Ist die Fixation gut gewesen und hat die Wasserwirkung nicht eingegriffen, so sind bei heutiger Giemsadarstellung alle Granula intakt, und an solchen Präparaten würde niemand auf den Gedanken kommen, daß die Granulation keine echte wäre.

Bei der Färbung nach Raskina mit Boraxmethylenblau und Ziehlschem Karbolfuchsin sind die Granula rund, scharf konturiert, dunkelblau, der Kern hellblau, das Protoplasma rot; bei der Methylenblau-Jodfärbung nach Türk tiefschwarz; bei der Dahliafärbung nach Ehrlich violett; bei Toluidinblaufärbung rotbraun, Kern blau.

Von ganz besonderem theoretischen Interesse ist der positive Ausfall der Indophenolblausynthese und der Peroxydasenreaktion, während Gewebs-Ma. nicht reagieren, so daß Gewebs-Ma. und Blut-Ma. verschiedene Arten sind (wohl zuerst von Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **166**, ausgesprochen, Maximow, Weidenreich).

Bei der Bestschen Karminfärbung tingieren sich Ma. stark.

Die Ma. des menschlichen Blutes werden von zahlreichen Autoren (Pappenheim, Weidenreich, Pröscher, Graham u. a.) nicht als eigene Zellart anerkannt, sondern, obwohl Domarus sie als das „widerstandsfähigste Blutelement" bezeichnet, *als degenerierte Leukozyten erklärt.* Diese Ansicht ist vollständig *irrig.*

Für die Deutung als degenerative Bildung wird die Kernform als zerfallender Kern und die Granulation als Art mukoider Protoplasmadegeneration (Pappenheim) angesprochen.

Von Weidenreich wird das Bestehen eines Zentralkörpers, ja sogar die Existenz von Mastmyelozyten für den Menschen bestritten. Den Zentralkörper konnte ich aber bei Freifeldschen Färbungen aufs deutlichste darstellen; daß er bei der intrazellulären Auflösung der Granula färberisch nicht mehr darstellbar wird, scheint mir sehr natürlich.

Mastmyelozyten fehlen freilich manchen Leukämien (Weidenreich hat nur 2 Fälle untersucht), kommen aber bei anderen oft vor und sind im leukämischen Knochenmark in vermehrter Zahl auffindbar (s. besonders Maximow, Dominici). Ich habe oft im normalen Knochenmark prachtvolle Exemplare gesehen.

Auch Maximow findet Ma. in jedem Knochenmark, ebenso Mastmyelozyten und deren Mitosen, so daß er die Granulation als spezifisch und die Ma. als besondere Art im Sinne Ehrlichs bezeichnet.

Die Kerne sind in gewissen Lappungstendenzen charakteristisch und nicht abenteuerlicher als manche N.-Kerne. Stärkere Zerfallserscheinungen sind weder für Blut noch für blutzerstörende Organe beschrieben. Die Struktur der Kerne ist sehr klar und charakteristisch.

Daß die *Granulation eine wahre, endogene,* den neutro- und eosinophilen analog ist, erscheint nach dem Ergebnis der Nativ- und Dunkelfelduntersuchung, der Entwicklung der Granula und nach den Oxydasenreaktionen ganz unbestreitbar, ebenso bei allen die Granula nicht schädigenden Darstellungen Hirschfeld, Türk, Kaskina, Maximow, Downey sind auch der Ansicht der konstanten Form und Spezifität. Niemals könnten Nukleolensubstanzen (Meirowsky), Kernabsonderungen (Weidenreich) oder rein degenerativ

entstandenes Muzin (Pappenheim) derartige chemische Reaktionen geben. Gegen die Identität mit Muzin sprechen besonders die Untersuchungen von Clowes und Owen, die sehr starke chemische Differenzen festgestellt haben.

Niemals könnten rein degenerative Artefakte eine derart konstante Form und Größe der Körnchen vortäuschen, wie wir sie bei allen Methoden finden, die nicht wegen der Wasserlöslichkeit die Granula zerstören. Bei fast allen Methoden färben sich Granula und Kern verschieden; da müßten denn doch bei einer Kernabstammung der Granula gewaltige Umänderungen vor sich gehen, für die bisher nicht der geringste Beweis anzutreten versucht worden ist.

Auch die behaupteten Ma.-Höfe existieren, wie Maximow u. a. angeben, nie bei alkoholfixierten Objekten.

Wäre es übrigens nicht außerordentlich sonderbar, daß normales Blut degenerierte L. enthielte, und dann nur in dieser höchst charakteritischen, nie veränderten Art?

Wie sollten wir uns vorstellen können, daß Blut-Ma., wären sie degenerative Bildungen, *aktiv* in großer Zahl in leukämische Transsudate (Pleura bis 24%) und in Vesikatorblasen (bis 15%) einwandern, wie das besonders Litten und Milchner beschrieben haben?

Weitere Beweise liegen in der Zunahme der Ma. bei hyperplastischen Prozessen des Knochenmarkes, bei myeloischer Leukämie und Polyzythämie (hier recht oft erhebliche Vermehrung, s. Polyzythämie), wodurch sich die Ma. wiederum als myeloische Gebilde kundgeben. Für diese Genese sprechen weiter die Indophenolblausynthese, welche nur den myeloischen Zellen zukommt, dann der direkte Nachweis im Knochenmark, auch die Parallele in der Art der Granulation nach Zahl und Anordnung in der Zelle wie bei den anderen Knochenmarksleukozyten und endlich ganz besonders auch die *Kernstruktur*, die nicht den geringsten Zweifel an der myeloischen Natur der Zellen aufkommen läßt.

Niemand hat je Zwischenformen von $\mathfrak{L}$. mit typischer $\mathfrak{L}$.-Kernstruktur und Nucleolus zu Ma. gesehen oder publiziert, wohl aber sind alle Übergangsbilder von Mastmyelozyten mit unreifer blauer, nicht metachromatischer Granulation zu reifer violetter und dann später stärker wasserlöslicher Körnelung bekannt.

Ich habe eine ganze Serie Zwischenbilder 1909 in Ehrlichs Anämie, 2. Aufl., wiedergegeben und verweise auf diese Bilder und die Tafeln. Die gleiche Differenzierung beobachtete auch Chrosrojeff.

Selbst Maximow hält bei Erwachsenen eine Entstehung der Ma. aus $\mathfrak{L}$. nicht mehr für möglich, und seine Ableitung für embryonale Gewebe ist nur nomenklatorisch abweichend, indem er zu Unrecht die Myeloblasten auch als $\mathfrak{L}$. bewertet.

Bei Tieren sind Ma. außerordentlich weit verbreitet und kommen z. B. beim Meerschweinchen in viel höheren Prozentwerten vor. Weidenreich läßt diese Zellen hier als echte L. gelten.

Auch das Vorkommen von Ma. bei fast allen Tieren ist ein weiteres Argument für die selbständige Natur der menschlichen Ma.

So muß ich denn bei kritischer Durchsicht aller Befunde zum gleichen Schluß wie früher kommen: es kann *nicht dem geringsten Zweifel* unterliegen, daß auch die *Blut-Ma.* eine *reife, vollentwickelte*, in ihrer *Entwicklung abgeschlossene Zellspezies* darstellen.

Die Ma. bilden normal höchstens $^1/_2$% der Leukozyten oder absolut etwa 40 im Kubikmillimeter; gelegentlich gibt es normale Menschen mit weit höheren Zahlen. Alder bekommt aus 62 Untersuchungen Gesunder 0,45% = 36 im Kubikmillimeter.

Vermehrungen sind für das Meerschweinchen nach Seruminjektion (Schlecht) und für das Kaninchen, wo aber Ma. reichlich vorkommen, nachgewiesen von Schmauch (nur einmal nach Pyrodin), von Levaditi nach Staphylotoxin und Hemialbuminose, von Pröscher durch das Gift von Bombinator

igneus und nach Injektion von Karzinompreßsaft und Pockenvirusinjektion, von Melnikow für das Kaninchen nach intravenöser Injektion von Pockenvakzine. Dieser Autor fand eine Zunahme von 4 auf 16%, in der Milz bedeutende Vermehrung, nicht aber im Knochenmark.

Beim Menschen treten sehr starke, wie ich glaube posttoxisch reaktive Zunahmen auf nach Seruminjektion artfremden Eiweißes (Schlecht) und nach Behandlung der Tollwut nach Pasteur (Franca).

Mäßige Vermehrung fand ich bei Milchstauung (vgl. Bab) und bei tuberkulöser Polyadenie, sehr oft auch bei Leukozytosen, wo die absoluten Werte manchmal um das Drei- bis Fünffache gesteigert sind.

Betrifft eine Zunahme um das 3—5fache die N., dann spricht man von hochgradiger Vermehrung, eine gleichstarke Vermehrung der Ma. aber bleibt unbeachtet. Tatsächlich sind beide Vorkommnisse gleichwertig, und die verschiedene Bewertung entspricht nur oberflächlicher Betrachtung.

Weiter findet man (Alder) Zunahmen bei konstitutioneller hämolytischer Anämie (in 22 Untersuchungen Mittelwert 112, Maximum 340). Diese hohen Werte überdauern die Milzexstirpation. Auch Chlorose zeigt hohe Werte, besonders die chronische Form, so daß dieser Befund differentialdiagnostisch ins Gewicht fällt, doch nur mit Vorsicht, da auch sekundäre Anämien Vermehrung zeigen, während bei Karzinom nur bei Bestehen von Anämie ein hoher Wert entdeckt werden kann. Bei perniziöser Anämie nimmt die Zahl ab mit dem Fortschreiten der Anämie, und zwar ganz gesetzmäßig und im vollen Gegensatz zu sekundären Anämien.

Erheblich und fast konstant sind die Vermehrungen bei Polyzythämie (Naegeli) (theoretisch höchst bemerkenswert!), ganz enorm die Zahlen bei myeloischen Leukämien (s. dort), so daß mitunter 20%, ja sogar (allerdings höchst selten) die Mehrzahl aller Zellen erreicht werden kann.

Immer aber sind die Ma. auch in solchen Fällen in ihrer Menge sehr variabel und unberechenbar in den Schwankungen. Alder berechnet aus 42 Myelosen mit L.-Zahlen von 4000—600 000 einen Mittelwert von 4,2% Ma. = 4200 im Kubikmillimeter! Auch aleukämische Myelosen lassen die Vermehrung nie vermissen. 13 Befunde ergeben bei 7709 L. als Mittelwert einen Ma.-Gehalt von 1,95% im Durchschnitt = 151 im Kubikmillimeter. Auch hier gehen sie auf Bestrahlungen nicht zurück.

Eigenartig ist die von Strebel und Steiger beschriebene periodische Mastzellenvermehrung (bis 25% von 9800 L.!).

In den Blasen vieler Hautaffektionen wiesen Klausner und Kreibich reichlich sehr rasch auftretende typische Blut-Ma. nach und bemerkten dann auch eine Vermehrung im Blute. Die Ma. der Blasen geben positive Indophenolblausynthese.

Verminderungen. Perniziöse Anämie ist die einzige Krankheit des Blutes, wo eine Abnahme mit der Schwere des Leidens in Beziehung steht.

Bei myeloischen Leukämien trifft man selbst dann hohe Zahlen, wenn durch Therapie das Blutbild normal geworden ist. Die hohe Ma.-Zahl stellt dann noch das einzige Pathologische des Blutbildes dar (Türk, Meyer und Eisenreich, eig. Beob. bei einer seit 2 Jahren dauernden Remission und 10% in einer weiteren Remission dieser Art).

Verminderungen der Ma. sind wenig studiert, weil die absolute Zahl eben schon so minim ist. Gewöhnlich verschwinden die Ma. ganz oder fast ganz bei akuten Infektionskrankheiten auf der Höhe der Infektion. Sie sind hier aber doch im allgemeinen weniger empfindlich als die Eos. Fast ausnahmslos vermindert fand sie Turin bei Basedow (also trotz Lymphozytose!).

Die Funktion der Mastzellen ist noch völlig unklar (s. auch S. 163f.).

Literatur über Mastzellen.

Arneth, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 109. — Arnold, Münch. med. Wochenschr. 1906; Ziegl. Zentralbl. **25**, 673. — Bab, Inaug.-Diss. Berlin 1904. — Benacchio, Fol. haematol., Orig. **11**, 253. — Blumenthal, Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles **14**. 1905. — Bruckner, Fol. haematol. **1**, 404. 1904. — Chosrojeff, Inaug.-Diss. München 1910. — Clowes u. Owen, Journ. of med. research. **12**, 407. — Downey, Verhandl. d. dtsch. anat. Ges. Leipzig 1911, S. 74; Proc. of the Amer. assoc. anat. 1913. — Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen. 1891. — Fahr, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**. — Ferrata e Golinetti, Fol. haematol. **11**, 139. — Franca, Fol. haematol. **5**, 483. — Graham, Journ. of exp. med. **31**, 209. 1920. — Guilliermond et Mawas, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1908. — Heller, Dtsch. med. Wochenschr. 1904. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. Paris 1900. — Kardos, Fol. haematol. **11**, 271. — Klausner u. Kreibich, Fol. haematol. A. **15**, 347. 1913. — Levaditi, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1901; Inaug.-Diss. Paris 1902. — Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 360. — Maximow, Anat. Anz., Erg.-Bd. 1905; Arch. f. mikr. Anat. **67** u. **83**. 1913. — Meirowsky, Fol. haematol. **8**, 388, 522. — Melnikow, Fol. haematol. **10**, 345. — Meyer u. Eisenreich, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 4. — L. Michaelis, Münch. med. Wochenschr. 1902. — Milchner, Zeitschr. f. klin. Med. **37**. — Neumann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **122**. — Pappenheim, Fol. haematol., s. besonders **1**, 105, 165, 405, 686; **2**, 671, 821; **3**, 564, 568; **5**, 153, 159; **6**, 61; **7**, 51; **8**, 520! **9**, 64; A. **9**, 405, 641, 642; **12**, 407; **13**, 6 u. 13. — Pappenheim u. Szecsi, Fol. haematol. A. **13**, 25. 1912. — Pröscher, Fol. haematol. **1**, 638. 1904; **7**, 107. — Raskina, Fol. haematol. **5**, 791. — Ringoen, Fol. haematol. **17**, 34; Anat. rec. **9**. 1915. — Saar, Fol. haematol **9**, 405. — Sabrazès et Lafon, Fol. haematol. **6**, 3. — Schlecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**; Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 767. — Schmauch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**. — Strebel u. Steiger, Arch. f. Augenheilk. **78**, 208. 1915. — Türk, Vorlesungen über Hämatologie. 1904. Wien. klin. Wochenschr. 1900; Kongr. f. inn. Med. 1900; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **30**. 1901; Fol. haematol. **2**, 236. — Mac Weeney, Dublin journ. of med. science 1905. — Weidenreich, S. 258. Fol. haematol. **5**, 135; Arch. f. mikr. Anat. **72**. — Westphal in Ehrlich, S. 258. — Wolff, Münch. med. Wochenschr. 1902; Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 3, V.-B.

Pathologisch im Blute auftretende Leukozyten.

Krankhafte Verhältnisse können dem Blut noch andere Leukozyten zuführen, die dem normalen Blute fremd sind.

1. *Normale Leukozyten*, aber noch *in sehr jugendlichen, nicht völlig reifen Formen*, z. B. typische N., aber doch einzelne Granula basophil, oder charakteristische Eos., aber noch ein Teil der Körner mit basophiler Quote, oder N. mit noch basophilem Protoplasmanetz oder noch jugendlichem Kern.

2. *Völlig normale Vorstufen* der Blutleukozyten, die sonst in den blutbildenden Organen bleiben, so die typischen Knochenmarkszellen, die Myelozyten und Myeloblasten.

3. *Pathologische Formen*, die nie zum normalen Entwicklungsgang einer Zellform gehören, so N. mit Quellungserscheinungen an den Kernen oder mit ganz abnorm kleinen und mißgestalteten, offenkundig pathologischen Kernen oder toxisch veränderter Granulation, Monozyten mit analogen Veränderungen am Kern und Granulation, oder pathologische *L*. von abnormer Größe und krankhafter Kerndeformierung und vakuolisiertem Protoplasma.

I. Myelozyten.

Neutrophile Myelozyten.

Abbildungen und Erklärungen
- *Giemsafärbung: Taf. X, Zelle 2; Taf. XI, Zellen 5—18; Taf. XXIV oben.*
- *Unreife neutrophile Myelozyten: Taf. XI, Zellen 5—13.*
- *Neutrophile Metamyelozyten: Taf. XI, Zelle 18.*
- *Abnorme Myelozyten, Giemsafärbung: Taf. XIV, Zellen 1—12.*

Eosinophile Myelozyten.

Abbildungen und Erklärungen { *Giemsafärbung: Taf. XI, Zellen 22—25.*
Unreife eosinophile Myelozyten: Taf. XI, Zellen 22—25.
Eosinophiler Metamyelozyt: Taf. XXIV oben.

Mastmyelozyten.

Abbildungen und Erklärungen { *Giemsafärbung: Taf. X, Zelle 5; Taf. XXIV oben.*
Unreife Mastmyelozyten: Taf. XIV, Zellen 17—22.

Myelozyten, diese physiologisch im Knochenmark bleibenden und hier dominierenden Zellen können bei zahlreichen Krankheiten im Blute auftauchen. Sie sind meist groß, 12—20 μ, und haben einen großen, runden, ovalen oder auch auf einer Seite eingebuchteten Kern.

Der Kern erscheint blaß, chromatinarm, besitzt feine dünne Basichromatinstreifen, die ein eigenartiges Netz oder Streifenwerk bilden.

Nukleolen treten oft bei Giemsa-, deutlich bei Methylgrün-Pyronin- und Vitalfärbungen hervor, färben sich diffus, ohne deutliche Nukleoluswand.

Das Protoplasma ist reichlich, oft auf einer Seite besonders breit, besitzt ein feines basophiles Retikulum und enthält darin bei den am häufigsten vorkommenden N.-Myelozyten neutrophile Granula. Nicht selten haben noch einzelne Granula eine basophile Quote, die bei den geeigneten Färbungen zum Ausdruck kommt.

In der Größe und Reife der Zellen bestehen starke Schwankungen.

So trennt man nach dem Alter des Kerns und der Granulation:

1. *Unreife Myelozyten* (*Promyelozyten*): Kern noch sehr jung, noch ganz oder fast noch engmaschig zart strukturiert. Protoplasma stark basophil. Granula vereinzelt und alle unreif, bei Giemsa purpurrot. Zellen meist groß, Nukleolen fast immer deutlich. Die Zwischenformen zwischen der Vorstufe, den Myeloblasten, zu den Myelozyten sind zahlreich und die Übergänge sind fließende.

An einzelnen Stellen in der Gegend der Sphäre am Kern beginnt das Protoplasma seine Basophilie zu verlieren und reife neutrophile Körnchen zu besitzen. Diese Formen leiten über zu

2. *Halbreife Myelozyten*: Kern mehr steifig und stärker chromatinhaltig. Nukleolen undeutlich. Protoplasma (bei Giemsa) nicht blau, sondern schmutzigbräunlich. Mischung von Basophilie und Oxyphilie. Granula meist zahlreicher, reif und unreif. Zelle und Kern kleiner.

3. *Reife Myelozyten*: Kern streifig, stärker färbbar. Nukleolen nicht oder kaum noch erkennbar. Protoplasma fast oder ganz oxyphil. Granula meist reichlich, alle reif. Vielfach kleine, vereinzelt große Exemplare.

4. *Metamyelozyten*: Kern schon sehr ähnlich wie bei neutrophilen Leukozyten strukturiert, mit sehr starker Buchtung, nicht bloß Eindellung. Protoplasma spurweise basophil, sonst oxyphil. Granula reif, klein. Zellen klein. Kern im Verhältnis zum Zelleib klein und schmal.

Eine äußere Ähnlichkeit kann bei Metamyelozyten besonders wegen der Kernform mit Monoz. bestehen; doch sind diese im Kern ganz anders gebaut, haben düster graues Protoplasma und feinere staubförmige Körnchen.

Pathologischerweise kann die sonst normal erst bei den Metamyelozyten einsetzende Kernbuchtung und Segmentierung schon in früheren Stadien, z. B. schon bei halbreifen Myelozyten, beginnen, so bei Leukämie.

Eos. Myelozyten verhalten sich vollkommen analog. Hier ist die Granulation in der Größe oft sehr verschieden und zeigt häufig basophile jugendliche Komponente, so daß man in derselben Zelle bei Triazid kupferrote und gelblichrote und bei Giemsa rote und blaue Körner sieht.

Mastmyelozyten sind klein oder groß und haben meist wasserbeständige Granulation, die in derselben Zelle bei Giemsa von unreif blau zu reif malvenfarben schwankt (Naegeli, Chosrojeff).

Die *neutrophilen Promyelozyten* zeigen als Ausdruck der unreifen Granulation besondere Verhältnisse. So färben sich die Körnchen mit Methylenblau violett (Blumenthals basophil-metachromatischer Myelozyt), Abbildung siehe 3. Aufl. Die Granula sind sehr fein und können von Ma.-Granula schon physikalisch scharf getrennt werden.

S. darüber Blumenthal, Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles 1905; Fol. haematol. **7**, 302. — Itami, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908. — Löwit, Fol. haematol. **6**, 4. — Maximow, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. — Meyer u. Heineke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. Fall 7. — Morawitz u. Rehn, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **72**. 1908.

Bei Giemsa ist die neutrophile Promyelozytengranulation purpurviolett und, offenbar durch physikalische Adsorption, auffällig groß.

Pappenheim erklärte sie völlig irrig als Azurgranulation; immerhin hielt er selbst sie später für „total different" von der *L*.-Azurgranulation.

Auffälligerweise hielten Pappenheim und Ferrata die azurophile Granulation der Promyelozyten für eine vorübergehende Körnelung, die nicht umgewandelt, sondern später durch neutrophile ersetzt wird: Ein solches restloses intrazelluläres Verschwinden einer Blutzellenkörnelung ist aber gänzlich unbekannt.

Es ist eben streng zu scheiden zwischen *der* „Azurgranulation" der *L*. und zahlreichen anderen azurophilen Körnelungen (s. S. 136).

Schon Michaelis und Wolff (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**) und Wolff (Zeitschr. f. klin. Med. **45**), die Entdecker der Azurgranulation, hatten die gute Darstellbarkeit der unreifen neutrophilen Granulation im gewissen Gegensatz zur reifen Körnelung betont, und diese allen Hämatologen längst bekannten Verhältnisse hat Butterfield (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**) noch besonders eingehend geschildert. Niemandem ist dabei eingefallen, diese Körnelung als Azurgranulation zu bezeichnen. Später haben sich mit aller Entschiedenheit Naegeli (Anämie, II. Aufl.; Ergebn. d. inn. Med. **5**), Schleip (Atlas), Meyer u. Rieder (Atlas), Klein (Fol. haematol. **10**), ebenso Benjamin für die neutrophile Natur dieser noch unreifen, in Promyelozyten und Myelozyten vorkommenden Granulation ausgesprochen.

Die Differenzierung gelingt weniger nach der Lage und Anordnung (Butterfield), als nach der Größe und dem Farbenton.

Entscheidend ist der von mir vielfach erbrachte Nachweis, daß die Zahl der unreif gekörnten Myelozyten und deren Vorstufen vollkommen übereinstimmt mit der Zählung im Triazidpräparate, mithin die Körnelung neutrophil sein muß, und wegen der bei Triazid nie reagierenden „*L*.-Azurgranulation" unter keinen Umständen mit dieser identisch sein kann. Im Vergleichspräparat beweist übrigens auch die Indophenolblausynthese den neutrophilen Charakter.

Diese violette oder purpurfarbene (Giemsa) unreife Granulation kann aber nicht, wie Blumenthal und Ferrata annehmen, die unreife Granulation aller Zellen schlechthin sein, und später auch in eos. und basoph. überführen, sondern sie ist nur die unreif neutrophile Körnelung, weil die unreife der Ma. und Eos. morphologisch und tinktoriell ganz abweicht, und ich nie unreife Mastmyelozyten oder unreife eos. Myelozyten mit bei Giemsa purpurfarbenen Granula finden kann.

Unter pathologischen Verhältnissen reift bald das Protoplasma, bald der Kern der Myelozyten schneller und gibt es auch starke Abnormitäten im Kernumbau, siehe Taf. XIV, Zellen 1—16.

Vorkommen: Normal entstammen die Myelozyten dem Knochenmark. Hier ist ihre Bildungsstätte; hier beherrschen sie das Feld. Nur bei schweren pathologischen Zuständen (s. myeloische Metaplasie) können auch in anderen Organen myeloische Komplexe gefunden werden, die dann sicherlich auch funktionell im gleichen Sinne tätig sind.

Einzelne Autoren nehmen ein spärliches Vorkommen von Myelozyten auch für die normale Milz an; Schridde bestreitet diese Angaben.

Der Übertritt von Myelozyten ins Blut ist völlig homolog dem Übertritt der kernhaltigen Erythrozyten und kommt also vor:

1. als Anzeichen bedeutend gesteigerter Neubildung: Hyperfunktion;
2. als Symptom einer Functio laesa des Knochenmarkes, das unter schweren Erkrankungen die Fähigkeit verliert, unreife Zellen von der Zirkulation zurückzuhalten: Dysfunktion.

Man trifft daher neutrophile Myelozyten bei vielen Zuständen abnorm intensiver Knochenmarkstätigkeit, besonders bei myeloischer Leukämie (= krankhafte Wucherung des myeloischen Systems), wo sie die diagnostisch in erster Linie in Betracht fallenden Gebilde darstellen, ferner bei der Wucherung von Tumoren im Knochenmark. Dann sieht man sie bei hochgradigen Leukozytosen, z. B. bei Eiterungen, bei Pneumonie, Scharlach; aber selbst ohne Leukozytenvermehrung können Myelozyten bei schwerer Läsion ihrer Bildungsstätte im Blute vorkommen, so bei hochgradigen Anämien und schweren Intoxikationen und Infektionen.

Bei Kindern treten sehr leicht schon bei geringfügigen Anämien und Infektionen Myelozyten auf, entsprechend der in der Jugend viel stärkeren Reaktion als beim Erwachsenen. Besonders zahlreich sind Myelozyten bei Anaemia pseudoleukaemica infantum vorhanden, so daß der Entscheid gegenüber Leukämie sich schwierig gestalten kann und wegen der ausgedehnten myeloischen Metaplasie auch in den Organen schwer fällt.

Eos. und basoph. Myelozyten gelangen fast stets nur bei intensiver Neubildung eos. und basoph. Blutzellen ins Blut, vor allem ebenfalls bei myeloischer Leukämie. Bei starker Bluteosinophilie, z. B. bei Helminthiasis, können, wenn auch sehr selten, eos. Myelozyten auftauchen.

Bei einer eigenartigen Drüsen- und Hautaffektion fand ich bei starker Leukozytose und über 40% Eos. einige vollständig rund- und ovalkernige Eos. Der relativ sehr kleine Kern und die den reifen Zellen völlig entsprechende Kernstruktur mit schärfster Trennung von Oxy- und Basichromatin widerlegten die Myelozytennatur dieser Zellen.

Das Auftreten der Myelozyten ist nicht allein von der Höhe der Leukozytose abhängig, sondern viel mehr noch von der biologischen Änderung der Knochenmarksfunktion. Während z. B. bei Variola Myelozyten im Blut auftauchen ohne jede Leukozytose, so gibt es anderseits enorm hochgradige Leukozytenvermehrungen ohne Markzellen.

So berichtet Sisto (Rif. med. 1907) von 80 000 L. bei Peniskarzinom ohne Myelozyten und Rubinstein (Zentralbl. f. inn. Med. 1907) von 64—121 000 L. bei Sarkom des Mesenteriums mit 95% N. ohne Myelozyten, obwohl das Knochenmark fast nur Myelozyten enthielt und auch die Milz myeloisch war.

Myelozyten kommen, entgegen Weidenreich, nie im normalen Blute[1]) vor. Wenn Weidenreich sogar eos. Myelozyten für normales Blut verzeichnet, so ist das ganz sicher irrig. Außer bei Leukämie, Anaemia pseudol. und Skarlatina habe ich eos. Myelozyten überhaupt noch nie im Blute getroffen. Jedes Auftreten von Myelozyten ist ein ernstes pathologisches Zeichen, wie jeder Kliniker sofort mit Beispielen belegen kann.

Literatur

s. Leukämie (Myelosen), Knochenmarkskarzinom, Anaemia pseudoleuk.

Blumenthal, Fol. haematol. **7**, 302. — Ferrata, Fol. haematol. A. **9**, 549. Emopatie (Lehrbuch). — Schindler, Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904. — Weil u. Clerc, Presse méd. 1904. — Zelenski u. Cybulski, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. 1904.

II. Myeloblasten (Naegeli) (ungranulierte myeloische Zellen).

Abbildungen und Erklärungen:
- *Giemsafärbung: Taf. X, Zelle 1; Taf. XI, Zellen 1—4; Taf. XXV.*
- *Pathologische Formen (Riederzellen) mit pathologischer Kernlappung: Taf. XIII, Zellen 11—24.*
- *Mikromyeloblasten: Taf. XIII, Zellen 5—9; Taf. XXV unten.*
- *Mit Mitosen: Taf. XIII, Zellen 25—27.*
- *Mit Azurstäbchen und -ringen: Taf. XIV, Zellen 13—16.*

Die Abstammung der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Leukozyten aus ungranulierten Knochenmarkzellen ist allgemein anerkannt und kann keinem Zweifel unterliegen. Bei ganz schweren Alterationen des Knochen-

[1]) Ich habe solche Angaben stets als Verkennung von Monoz. gedeutet. Dasselbe schreibt Schilling in Mense, Tropenkrankh.: die Angaben beruhten bei Nachuntersuchungen auf Mißdeutung kleiner, stark gekörnter Monoz.

markes, vor allem bei myeloischer Leukämie, findet man auch diese ungranulierten Vorstufen und außerdem in großer Zahl alle Zwischenformen zwischen gekörnten und nichtgekörnten Zellen. Dies ist bei myeloischer Leukämie besonders häufig, wenn die überstürzte Neubildung oder die eintretende Erschöpfung des Knochenmarkes, z. B. präagonal, in jeder Beziehung unreife Gebilde dem Blute übergibt. Ich habe für diese Elemente den Namen Myeloblasten eingeführt, der allgemein in der Literatur aufgenommen worden ist.

In den letzten Jahren ist die Myeloblastenfrage unzweifelhaft die wichtigste in der Hämatologie geworden, weil mit der Existenz oder Nichtexistenz der Myeloblasten die Grundfrage entschieden wird, ob zwei verschiedene Systeme von L., lymphatische und myeloische, bestehen und schon in ihren Stammzellen morphologisch verschieden sind. Ich hatte 1900 den Namen Myeloblast geprägt, um aufs schärfste diesen Dualismus zu präzisieren und jede Abstammung der Myelozyten aus 𝔏. auszuschließen.

Die Existenz von ungranulierten Zellen im Knochenmark war damals schon vielen Autoren bekannt gewesen, so Arnold, Robin, Engel, Dominici, Hirschfeld, Palladino, Pappenheim u. a.; aber man hatte diese Zellen allgemein als 𝔏. bezeichnet, ebenso war schon Zappert (1893) und Ehrlich (1898) aufgefallen, daß in gewissen Stadien der myeloischen Leukämie ungranulierte Zellen erscheinen; aber über die Auffassung und Bedeutung dieser Formen war man völlig unklar gewesen.

Ich habe dann die Myeloblasten als besondere Zellart des myeloischen Systems und als die normal, pathologisch und embryonal vorkommenden Vorstufen der Myelozyten erklärt, und sie von den 𝔏. abgetrennt durch morphologische, embryologische und biologische Gründe, außerdem großen Wert auf das massenhafte Vorkommen von Zwischenformen gelegt.

Gewiß will ich zugeben, daß mancher Anhaltspunkt morphologischer Natur für die Abtrennung der Myeloblasten von 𝔏. als unrichtig oder als nicht entscheidend sich erwiesen hat, was bei der Schwierigkeit des Problems an sich und wegen der früher noch ungenügenden Kernfärbung begreiflich erscheinen darf; aber neue, meines Erachtens zwingende Gründe sind hinzugekommen, vor allem der strenge Dualismus der leukämischen Affektionen, dann die klare Darstellung der verschiedenen Kernstruktur, das ausschließliche Vorkommen der echten „Azurgranulation" in 𝔏. und der Indophenolblausynthese in myeloischen Zellen.

Die Anerkennung der Myeloblasten als besondere myeloische Zellart ist heute in der Klinik in allen Ländern vollkommen zum Durchbruch gelangt und ermöglicht allein das Verständnis vieler Befunde. Auch von den pathologischen Anatomen stehen fast alle auf gleichem Boden, während die wenigen Anatomen, die sich bisher mit diesen Fragen beschäftigt haben, sich zumeist ablehnend verhalten.

Ich erkläre mir die letzte Tatsache dadurch, daß die Anatomen die Unterschiede in der Kernstruktur nicht genügend bewerten und in den Schnittpräparaten auch nicht darstellen können, und daß sie biologische Gesichtspunkte nicht stark berücksichtigen. Es muß in solchen Fragen, wie ich das immer betont habe, eine viel breitere naturwissenschaftliche biologische Grundlage der Ausgangspunkt unserer Auffassung sein.

So kann man, wie ich seit Jahren hervorhebe, 𝔏. und Lymphosarkom- oder Rundzellensarkomzellen auch nicht morphologisch unterscheiden; aber niemand wird z. B. von 𝔏.-Einwucherung reden, sondern von Tumorzellen und von Sarkomzellen.

Die Myeloblasten sind meist groß, 12—20 μ; doch kommen embryonal und pathologisch auch kleine Formen vor von 𝔏.-Größe. Siehe Taf. XIII, Zellen 5—8 und Taf. XXV unten.

Auf das Vorkommen dieser kleinen Myeloblasten habe ich stets hingewiesen, für die Embryologie in der Arbeit über embryonale Knochenmarkszellen von Horwitz, für die Leukämie durch eine Tafelabbildung in der 1. Aufl.; in neuerer Zeit sind Mikromyeloblastenleukämien geradezu häufig beobachtet worden. Hierher zählen wohl auch die kleinen lymphozytiformen Zellen beim aleukozytären Tier. (Veil, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 68, 425, 1921.)

Der runde oder ovale *Kern* entspricht weitaus am meisten den Myelozytenkernen, indem ein feines, regelmäßiges, engmaschig netzförmiges, leptochromatisches Chromatingerüst vorhanden ist, ohne ganz scharfe Scheidung vom Oxy- und Basichromatin.

Nukleolen sind darin gewöhnlich in der Mehrzahl, 2—6, vorhanden und bei Giemsa, Pyronin-Methylgrün, Vitalfärbungen leicht darstellbar; jedoch im Gegensatz zu den *L*.-Nukleolen ohne deutliche Nucleoluswand.

Das *Protoplasma* zeigt ein basophiles Retikulum, das bis an den Kernrand heranreicht, mitunter zwar hart am Kern weniger kräftig entwickelt ist, aber nicht, wie bei *L*., einen eigentlichen Hof freiläßt.

Es erscheint in Schnitten nach Schridde bei Giemsafärbung tiefblau, nicht wie bei *L*. hellblau, und bei Pyronin-Methylgrün karmoisinrot, nicht schwach rosa.

Granula fehlen bei den gewöhnlichen Darstellungsmethoden völlig, und finden sich erst in den Zwischenformen zu Myelozyten (s. S. 166).

Ungefärbt im Dunkelfeld beobachtet Jagic eine feinste Körnelung.

Bei Färbungen nach Altmann - Schridde kommen Mitochondrien zur Darstellung, die die ganze Zelle ausfüllen, oft fadenartig und kommaähnlich sich darstellen und sich völlig anders verhalten als die stäbchenförmigen fuchsinophilen perinukleären *L*.-Granula (s. S. 136).

Mit Indophenolblausynthese läßt sich in den normalen Myeloblasten und meist auch in pathologischen eine Blaufärbung erzeugen, die manchmal in einzelnen Zellen nicht so stark und weniger diffus ausfällt.

Proteolytische Fermente sind in Myeloblasten fast immer vorhanden. Intensive Phagozytose der Myeloblasten sah Jakobsthal (Virchows Archiv **234**, 1921.

Schon in meiner ersten Publikation über Myeloblasten habe ich hervorgehoben: „Die Anordnung des Chromatins ist bei den Myeloblasten eine regelmäßig netzförmige, im starken Gegensatz zu den *L*., bei denen das Chromatin unregelmäßig und nie netzförmig verteilt ist. Die netzförmige Kernstruktur läßt sich auch bei den kleinen Myeloblasten, ganz evident aber an den größeren erkennen."

Indem ich ebenfalls schon an jener Stelle das leptochromatische blaßkernige Verhalten der Myeloblastenkerne gegenüber den normalen *L*. (pathologische zeigen abweichendes Verhalten!) scharf präzisiert habe, darf ich darauf hinweisen, daß ich die Myeloblasten nach ihrem wichtigsten und entscheidendsten morphologischen Kriterium, der Kernstruktur, schon 1900 genau gleich beschrieben habe wie heute, mit weit besseren Färbemethoden.

Mit der Reifung der Myeloblasten zu Myelozyten verändert sich die Kernstruktur; sie wird etwas gröber, mehr streifig, nicht mehr so regelmäßig engmaschig netzförmig. Für die Absonderung einer besonderen Zellart, der Pappenheimschen Leukoblasten, ist aber kein genügender Grund vorhanden, da auch Myelozyten, also granulierte Zellen, noch mit vollständig typischem Myeloblastenkern vorkommen, wenn auch die Mehrzahl bereits eine veränderte Kernstruktur zeigt.

Der Kernumbau erfolgt also meist innerhalb der Myelozytenklasse, nicht regelmäßig mit dem Übergang von Myeloblasten zu Myelozyten, d. h. nicht mit dem Auftreten von Granula, freilich gilt dies nur für normale Bedingungen.

Die *Nukleolenzahl* hatte ich als ein praktisch wichtiges Unterscheidungsmerkmal verwertet. Butterfield u. a. haben die Bedeutung dieses Merkmals bestritten, indem sie auf die Studien Heidenhains hinwiesen, wonach der biologische Zustand der Zelle für die Nukleolenzahl entscheidend wäre und es mehr auf die Gesamtmasse der Nukleolarsubstanz ankomme. Heidenhain schreibt aber auch, was Butterfield zu zitieren unterlassen hat, „es mag richtig sein, daß, wie Montgomery sagt, gewissen Zellen eine bestimmte Nukleolenzahl zukommt". Prüfen wir nun die *L*. des Blutes, so müssen auch Butterfield und Erich Meyer zugeben, daß sie meist 1—2 Nukleolen haben. Tatsächlich habe ich bei zahllosen Untersuchungen in Blut-*L*. nie über 2, und nur selten 2 Nukleolen gefunden, deren starke Nukleolarwand immer besonders auffällt.

Auch in Lymphoblasten des Blutes kommt das in gleicher Weise zum Ausdruck; daher treten also offenbar die Keimzentrumszellen, die im Schnitt mehrere Nukleolen zeigen, *nicht direkt* ins Blut über. Für die pathologischen Formen der *L*. ist die Frage noch nicht genug geprüft. Ich selbst traf bisher 1—2 Nukleolen; andere Autoren haben ab und zu mehr Nukleolen gefunden.

Anders nun bei Myelozyten und Myeloblasten. Da sieht man ganz gewöhnlich 2—4 und mehr Nukleolen. Zellen mit einem Nucleolus sind fast stets selten, besonders bei der viel sichereren Vitalfärbung, bei der auch die kleineren Nukleolen sehr deutlich werden.

Butterfield selbst beschreibt für die myeloischen Organe eine Mehrzahl, meist 3—5 Nukleolen, besonders auch für die Organe des Embryos, während ich in *L*. des Embryos fast immer auch nur einen Nukleolus finde.

Klein schreibt den Myeloblasten meist 2—3 Nukleolen, Klieneberger 3—5 Nukleolen, den Femurmyeloblasten fast durchweg 4—5 Nukleolen zu.

Eine Berücksichtigung der Nukleolenzahl halte ich daher für nötig, auch wenn man zugibt, daß eine scharfe Differenzierung der lymphatischen und myeloischen Zellen nach diesem Gesichtspunkt nicht immer möglich ist. Das ist bei sehr vielen anderen klinisch wichtigen Anhaltspunkten auch so, ohne daß man auf derartig praktisch orientierende Befunde verzichtet.

Im Protoplasma fehlen „echte *L*.-Azurgranula" stets: Naegeli 1907, Butterfield, Klieneberger, Klein. Selbst Pappenheim erklärte später die „Azurgranula" in *L*. und die azurophilen in Myeloblasten als „total verschieden". Ich zähle aber die Zellen mit azurophilen Granula schon zu den Promyelozyten oder unreifen Myelozyten.

Indophenolblausynthese wird hier und da an Myeloblasten vermißt. Schultze glaubt, daß Jagic mit Recht in solchen Fällen von Oxydasenschwund spreche. Ganz analog ist das Fehlen der sonst positiven Guajakreaktion der Myeloblasten ab und zu bei Myeloblastenleukämie, so auch bei dem Fall von Hirschfeld, in dem eine aus typisch chronisch-myeloischer Leukämie sekundär entstandene Myeloblastenleukämie die Proteolyse vermissen ließ.

Man muß daher sagen, daß positiver Gehalt an Oxydasen und proteolytischen Fermenten bei ungranulierten Lymphoidzellen sichere Anhaltspunkte für Myeloblasten sind, zumal nicht ein einziges Mal bisher bei *L*. im Ausstrich oder Schnitt ein derartiger Befund erhoben worden ist.

Bei negativer Reaktion ist freilich ein sicherer Schluß nicht stets möglich, weil unter bestimmten seltenen Fällen bei überstürzter und hochgradig krankhafter Bildung der myeloischen Zellen Oxydasen- und Fermentschwund vorkommt.

Diese Ausnahme ist uns aber allgemein pathologisch völlig verständlich; sie ist kein Gegengrund gegen die prinzipielle Bedeutung der in Rede stehenden Reaktionen; sie gibt nur eine gewisse praktische Einschränkung der diagnostischen Verwertbarkeit der Methoden.

Die *Unterscheidung zwischen den verschiedenen lymphozytenähnlichen Zellen* (*Lymphoidzellen*) gelingt nach folgenden Befunden (vgl. Tafelabbildungen!):

I. Mit *kleinen L*. können in selteneren Fällen die Myeloblasten die Größe gemeinsam haben; sie unterscheiden sich aber durch die feinretikuläre, nicht grobbalkige und unregelmäßige Chromatinstruktur, ferner durch Fehlen von Azurgranula und eines richtigen perinukleären Hofes, durch Besitz von meist mehreren Nukleolen ohne deutliche Nukleolarwand, durch positive Guajakreaktion, vorhandenes proteolytisches Ferment, positive Indophenolblausynthese und Peroxydasenreaktion. Fast stets sind Zwischenformen zu Myelozyten da. Entscheidend gelöst wird die Frage endlich durch den Nachweis der myeloischen und nicht lymphatischen Gewebswucherung in den Organen.

II. *Lymphoblasten*, große normale und *große pathologische L*. haben eine weniger feine und unregelmäßigere Chromatinanordnung; im übrigen gelten alle Unterscheidungsmerkmale wie sub I.

III. *Monozyten* lassen sich durch die S. 142 beschriebene Differenz des völlig anders gebauten Kerngerüstes, dann durch den Nachweis ganz anderer Kernumbildungsformen, endlich durch die feine, bei geeigneter Färbung massenhaft vorhandene spezifische Granulation unterscheiden.

IV. Eine weitere lymphoide Zellform, die *Stammzelle aller Leukozyten oder aller Blutzellen*, ist bisher durchaus unbewiesen und durch die Histologie, den Dualismus der Gewebe, äußerst unwahrscheinlich. Embryonale Stammform beider Zweige ist natürlich die Mesenchymzelle, die aber nie ins Blut gelangt, auch nicht bei Embryonen.

Zwischenformen zwischen Mesenchymzellen und Myeloblasten vermag ich nicht zu erkennen (s. später).

Überblicken wir noch einmal die Gründe, die uns zwingen, in den Myeloblasten keine *L*., sondern eine besondere Zelle, und zwar die Vorstufe der Zellen des myeloischen Systems zu sehen, so sind es:

1. Morphologische Gründe: andere Kernstruktur als 𝔏.,
   konstantes Fehlen eines richtigen perinukleären Hofes,
   konstantes Fehlen der echten 𝔏.-Azurgranulation,
   anderes Verhalten der Nukleolen nach Zahl und Bau.
2. Embryologische Gründe:
   Vorkommen im Blut und im Gewebe *vor* Existenz von 𝔏. und von lymphatischem Gewebe.
3. Biologische Gründe:
   Vorhandensein proteolytischer Fermente,
   Anwesenheit von Oxydasen,
   Entwicklung zu Myelozyten durch alle Zwischenformen,
   Vorkommen in den Bildungsherden mit Erythroblasten,
   Fehlen bei Lymphadenosen, Vorkommen bei Myelosen,
   Übergänge von myeloischer Leukämie in Myeloblastenleukämie.
4. Histologische Gründe:
   Normal alleiniges Vorkommen im Knochenmark,
   Fehlen in lymphatischen Organen, speziell in den Follikeln und Keimzentren, ebenso Fehlen in der normalen Milz.
   Stetes Zusammenvorkommen in lockerem Gewebe ohne jede Follikelbildung mit anderen myeloischen Zellen. Erdrückung des lymphatischen Gewebes, keine Umwandlung bei starker myeloischer Wucherung (histogenetischer Gegensatz!).
   Völlig gleiche Lokalisation und gleicher histologischer Bau der Myeloblastenleukämie wie bei der gewöhnlichen Myelose.

Wie soll man Zellen, die lymphatische Bildungen zerstören und von diesen ein völlig unabhängiges Wachstum aufweisen, als 𝔏. bezeichnen!

Unter der erdrückenden Wucht dieses Beweismateriales hat endlich und nach jahrelanger Opposition auch Pappenheim (1917) noch die Myeloblastenlehre im Sinne des Dualismus anerkannt.

Vorkommen der Myeloblasten. Myeloblasten bilden das embryonale myeloische Gewebe in Leber, Milz, Knochenmark. Sie machen lange Zeit den größten Bestandteil der Markzellen aus.

Im kindlichen Knochenmark sind Myeloblasten reichlicher als bei Erwachsenen. Hier treten sie im Knochenmark in großer Zahl auf bei Intoxikationen (toxischen Anämien), bei experimentellen posthämorrhagischen Anämien, dominierend bei vielen Fällen Biermerscher Anämie, oft bei Leukozytosen, dann bei allen myeloischen Wucherungen.

Im Blut trifft man Myeloblasten am reichlichsten und meist dominierend bei akuten Myelosen, spärlicher bei chronischen, außer bei akuten Verschlimmerungen oder vor dem Tode. Sonst gelten für das Auftreten die gleichen Bedingungen wie für die Myelozyten.

Bei akuten Myelosen sieht man *pathologische Myeloblasten* (s. Taf. XIII!) mit dickerem Chromatinnetz und ganz abnormen Kernlappungen (Riederformen), ja, man kann sagen, daß fast jede akute Myelose ihre besonderen Myeloblasten hat, wie das Alder an Hand meiner Beobachtungsfälle beschreiben wird.

Diese pathologischen Myeloblasten stellen offenbar meist ältere Formen dar, in denen der Kern weitere Umwandlungen erfahren hat, ohne daß das Protoplasma eine weitere Entwicklung durchmacht. Hierher zählen Zellformen, die von Klein (siehe folgende Seite) und von Ferrata beschrieben und denen meines Erachtens zu Unrecht weitgehende Deutungen beigelegt worden sind.

Wichtig ist die Tatsache, daß beim Embryo weder im Blut noch in den Organen solche pathologische Zellen auftreten.

Mitunter kann eine feine rudimentäre azurophile Körnelung in diesen pathologischen Myeloblasten getroffen werden, die aber nicht zur Reife kommt, weil die Zellen offenbar vorher zugrunde gehen. Hierher zählt auch das Auftreten von azurophilen Stäbchen (Auerstäbchen) s. Abb. Taf. XIV, Zellen 13—16. Ebenso kann in schwer pathologischen Fällen gelegentlich der Kern noch rein myeloblastisch bleiben, das Protoplasma aber schon oxyphile Teile und eine feine Granulierung zeigen, Taf. XIV, Zellen 1—8.

Literatur über Myeloblasten,

s. auch Leukämie, Embryologie, Dualismus.

Blumenthal u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1907 (bei experimenteller posthämorrhag. Anämie). — Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — Butterfield, Heineke u. E. Meyer, Fol. haematol. **8**, 325. 1909. — Ferrata, Fol. haematol. A. **9**, 549 u. Lehrbuch Emopatie. — Fischer, S. 258. — Flesch, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. — Gordon, Lancet, 1919, S. 108. — Gütig, Arch. f. mikr. Anat. **70**. — Helly, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1910; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1910. — Itami, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **60**. 1908. — Jagic, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 500; Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 26. — Jochmann u. Ziegler, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 43. — Klein, Fol. haematol. **10**, 475. 1910. — Klieneberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 49. — Kraus, Charité-Ann. **32**. — Machii, Inaug.-Diss. Würzburg 1914. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 924. — Morawitz u. Rehn, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1907. — Mosse, Ziegl. Zentralbl. 1905. — Mosse u. Rothmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. — Naegeli, Dtsch. med. Wochenschr. 1900; Die Anämie. 2. Aufl. 1909. — Pappenheim, an vielen Orten, z. B. Fol. haematol. **2**, 254, 601, 775, 812; **8**, 390; A. **9**, 150, besonders **10**, 298; **12**, 1; A. **21**, 207. 1917; Die Zellen der leukämischen Myelose. Jena 1914; Atlas. Jena 1905—1911; Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 51. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. — Rubinstein, Zeitschr. f. klin. Med. **42**. 1901. — Schridde, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1905; Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 4; Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1906; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907; Zeitschr. f. angew. Anat. **2**, 329. 1918. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **20**. 1900. — Schultze, W. H., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. 1906. — Simon, Amer. journ. 1903. — Türk, Klinische Hämatologie. Wien. klin. Wochenschr. 1903. — Wilkinson, Lancet 1903. — Wolff, Zeitschr. f. klin. Med. **45**. 1902. — Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893! — Zypkin, Wien. klin. Wochenschr. 1903; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Suppl.-Bd. **174**.

III. Megakaryozyten. Knochenmarksriesenzellen.

Abbildung und Erklärung: Taf. XII, Zellen 4—13; Taf. IX, Zellen 8 u. 9.

Im Knochenmark und im myeloischen Gewebe der Säuger und nur bei dieser Tierklasse trifft man auffällige, 20—40 μ große Gebilde, Knochenmarksriesenzellen, deren Kern ein großes Konvolut und zahlreiche Nukleolen zeigt und höchst eigenartig strukturiert ist. Diese Gebilde sind spezifische Knochenmarkszellen.

Schridde beschrieb zuerst eine breite innere Granulaschicht und um diese einen basophilen, ungranulierten äußeren Protoplasmasaum. Auch ich habe das seither oft beobachtet. Derselbe Befund ist auch bei den Zellen der Tiere zu sehen, z. B. in meiner Abbildung Taf. IX, Zellen 8 u. 9 (Maus, embryonale Leber), ebenso bei Heidenhain 1907.

Die Kernstruktur ist so eigenartig und charakteristisch, daß ich jetzt nach den eingehenden Studien mit Oelhafen selbst kleine Kerntrümmer in Blutausstrichen mit Sicherheit erkennen kann. Die Kerne sind auch so dick, daß sie immer besonders plastisch, wie doppelt konturiert, heraustreten.

Die Granulation ist überaus fein, grundsätzlich verschieden von allen andern Körnelungen, typisch azurophil. Ihre Ableitung aus dem Kern nach Downey ist sicher unrichtig. Es liegt eine eigene myeloische Körnelung vor, die sich nicht nur mit Giemsa, sondern auch mit Methylenblau färbt.

Seit Wright werden von dem Plasma der Megakaryozyten die Blutplättchen als Abschnürungsprodukte abgeleitet. Fast alle Autoren haben sich dieser Annahme angeschlossen (Schridde, Ogata, Downey, Bunting. Aschoff, Klein, Keibel, Naegeli, Ferrata, Degkwitz usw.), doch hat sich in allerletzter Zeit wieder einige Opposition gezeigt (Perroncito).

Ich selbst konnte im Blute von Myelosen, wo gelegentlich Riesenzellen sehr reichlich vorkommen, alle erdenklichen Zwischenstadien zwischen abgeschnürtem Protoplasma und Blutplättchen nachweisen (Pathologentagung 1914). Diese Beweisführung ist besonders wertvoll, weil sie an Ausstrichpräparaten vorgenommen ist, die so feine Verhältnisse unvergleichlich besser darstellen als Gewebsschnitte. Kaznelson wollte diese Abschnürung auch im Blute selbst sehen. Solche Bilder existieren gewiß, fraglich bleibt nur, ob nicht doch Anlegungen von Plättchen vorliegen.

Die Megakaryozyten sind im Blut meist nur in kleinen Exemplaren, weil alle größeren in den Kapillaren abgefangen werden, z. B. bei Parenchymzellenembolie. Helly (Naturf.-Vers. 1908) glaubt, daß Megakaryozyten auf chemotaktische Reize hin aus dem Knochenmark austreten.

Vorkommen: Mit Oelhafen konnte ich das ganz gesetzmäßige Auftreten von Megakaryozyten im Blute jeder Myelose feststellen, nie dagegen bei Lymphadenosen (ebenso Guglielmo), dann bei Polyzythämie und Leukozytosen. In myeloischem Gewebe der Milz bei Tieren trifft man die Zellen ebenfalls, desgleichen bei myeloischer Metaplasie.

Genese. Megakaryozyten entstehen aus Myeloblasten und finden sich immer mit diesen Zellen. Daher fehlen bei ganz stürmischen Myeloblastenwucherungen die Differenzierungsprodukte, die Megakaryozyten.

Die Annahme von Klein, daß die Knochenmarksriesenzellen wie die Myeloblasten aus einer besonderen Vorstufe, der Myelogonie, entstehen, kann ich nicht teilen. Auch muß ich die ganze Lehre von dieser Stammzelle ablehnen. Es ist undenkbar und unrichtig daß schon im normalen Blute eine solche Zelle vorkomme, z. B. bei Hysterie bis fast 2% und normal einmal bis 8,5%. Es ist kaum denkbar, daß die primitivste Zelle ein dickes Chromatinnetz aufweist. Klein hat zum Teil pathologische Umbildungen an Myeloblasten, zum Teil Artefakte vor sich gehabt; s. meine Kritik: Fol. haematol. **16**, 307 (s. S. 172).

Für die Annahme von Wright spricht ferner das Parallelgehen der Plättchenwerte mit der Riesenzellenzahl, so besonders die Abnahme beider bei perniziöser Anämie, das Verschwinden beider bei hohen Thorium-X-Dosen, bei Benzolintoxikationen und bei Diphtherie (Duke).

Ferrata und seine Schule hat die Megakaryozytenfrage ganz besonders eingehend bearbeitet und die Wrightsche Theorie anerkannt.

Er unterscheidet folgende Entwicklungsphasen:

1. Den *Megakaryoblast* (Taf. XII, Zelle 6), eine Zelle mit blauem, ungranuliertem Plasma. Aus diesem entwickelt sich der *Megakaryozyt*, der azurgranuliert ist. Nach dem Kern kann man drei Formen auseinanderhalten, einen Typus mit einem großen Kern, einen zweiten mit vielbuchtigem Kern (Fragmentation) und einen kleinkernigen (reduziertes Kernvolumen).

Auch im Protoplasma gibt es Verschiedenheiten.

1. Granulationsbildende Zone mit staubförmiger Granulation.
2. Felderungs- oder Differenzierungszone (Zusammengruppieren der Granula).
3. Plättchenzone (voll entwickelte Plättchen).

Im strömenden Blute sieht man in pathologischen Fällen oft alle Protoplasma- und Granulationsphasen, und man muß annehmen, daß die Plättchen bildung auch im Blute erfolgen kann.

Nach Reitano haben nur die Megakaryoblasten die Fähigkeit der Erythrophagie, sobald Plättchenbildung auftritt, verlieren die Zellen diese Fähigkeit.

Nach Untersuchungen in meinem Institut (Alder und Huber) findet die Ableitung der Plättchen von der Stammzelle eine weitere und besonders wichtige und grundsätzliche Bestätigung. Die Plättchen der Amphibien und Reptilien (Thrombozyten) entstehen aus Myeloblasten, indem der Kern im Chromatin dunkler und das Protoplasma fransig wird und eine rote Granulation bekommt. Die Thrombozyten der Amphibien und Reptilien entsprechen nicht den Plättchen, sondern den Megakaryozyten der Säuger. Da bei den Amphibien die Fähigkeit fehlt, unreife Knochenmarkszellen im Sinne der Säuger von der Zirkulation zurückzuhalten, werden die Elemente ganz ausgeschwemmt. Bei den höher entwickelten Tieren aber werden nur Protoplasmafetzen abgegeben, während der Kern selbst zurückgehalten wird und durch Teilung oder Sprossung eine besondere Größe erreicht. Amphibien und Reptilien haben nie große Kerne der Thrombozyten, etwa analog den Riesenzellen der Säuger.

Literatur

(s. auch Abschnitt Blutplättchen und Knochenmark, S. 182 u. 208 ff.).

Downey, Fol. haematol. A. **15**, 25. 1913. — Duke, Arch. of internal med. **11**, 100. 1913. — Guglielmo, Haematologica **1**. 303. 1920. — Hynek, Fol. haematol. A. **13**, 345 (375). 1912. — Klein, Myelogonie. Berlin 1914. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2513. — Kaznelson, S. 186 u. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. — Naegeli, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914; Fol. haematol. **16**, 307. — Oelhafen, Fol. haematol. A. **18**, 171. 1914; Inaug.-Diss. Tübingen 1914. — Ogata, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52**, 192. 1912. — Pappenheim u. Plesch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **12**, 95. 1912. — Perroncito, Haematologica **1**, 111, 265. 1920. — Pianese, Haematologica **1**, 61. 1920. — Reitano, Haematologica **2**. 1921. — Schilling, in Mense, Tropenkrankh., S. 58. — Schridde, Sitzungsber. Marburg 1905; Naturf.-Vers. 1911. — Whright, Journ. of morphol **21**. 1910.

IV. Pathologische Lymphozyten.

Abbildungen und Erklärungen: Taf. IX, Zelle 7.

Bei zahlreichen Zuständen krankhafter lymphatischer Wucherung findet man im Blute abnorme Formen von *L*. Zumeist sind dies große Zellen, die deshalb immer mit Myeloblasten in Differentialdiagnose kommen (s. vorigen Abschnitt). Diese Zellen sind verschieden von Lymphoblasten, die als völlig normale Zellen in Keimzentren, bei Kindern ab und zu und bei Erwachsenen unter krankhaften Bedingungen gelegentlich im Blut auftauchen, die aber einfach große, vor der Teilung stehende, im übrigen völlig normale *L*. sind.

Pathologische *L*. bieten häufig, besonders bei Leukämie, abnorme Kernlappungen, sind sog. Riederformen. Das Protoplasma ist manchmal schmal, kann fast ganz oder an einzelnen Stellen völlig fehlen; oft ist es aber sehr breit und zeigt perinukleären Hof und häufig Vakuolen. Nie wird proteolytisches Ferment oder Guajakreaktion gefunden. Indophenolblausynthese versagt gänzlich.

Zu normalen größern und kleinen *L*. bestehen, besonders bei Lymphadenosen, viele Zwischenformen, nie aber zu Monoz. oder Myeloblasten.

Vorkommen: Bei akuten Lymphadenosen (lymphatische Leukämie), aber auch ohne abnorm hohe Leukozytenzahl (aleukämische Lymphadenose). Vereinzelt trifft man leicht pathologische *L*. bei Intoxikationen, z. B. bei Basedow, oder bei Infektionskrankheiten.

Die Lädierbarkeit dieser Gebilde ist eine große und daher trifft man in Blutausstrichen oft strukturlose Kernklumpen, sog. Gumprechtsche Schollen.

Zweifellos werden pathologische *L*. sehr oft mit pathologischen Myeloblasten verwechselt. Jene Zellen (S. 173) mit einer reichlichen azurophilen Granulation scheinen stets Myeloblasten zu sein. Es handelt sich dann um eine rudimentäre myeloische Körnelung.

V. Plasmazellen.

Abbildungen und Erklärungen
- *Giemsafärbung: Taf. V, Zellen 1—12; Taf. VII, Zellen 30 u. 31; Taf. IX, Zellen 19 u. 20; Taf. X, Zelle 4.*
- *Hämatoxylin-Eosinfärbung: Taf. IX, Zellen 11—13.*
- *Pyronin-Methylgrünfärbung: Taf. IX, Zellen 16—18.*

Unter Plasmazellen versteht man in der Histologie *L.* mit abnorm stark basophiler Plasmareaktion. Häufig zeigt dann der Zelleib Vakuolen und der Kern eine auffällige Chromatinanordnung in Radspeichenform.

Derartige Zellen sind zuerst von Türk bei Infektionskrankheiten auch im Blute aufgefunden und als Reizungsformen bezeichnet worden. Sie zeigen bei Methylenblau-, Jenner- und Giemsafärbung tief ultramarinblaues Plasma.

Der Ursprung dieser Gebilde blieb lange zweifelhaft, bis die gute Kerndarstellung bei Jenner-Giemsa und das genaue Verfolgen dieser Zellen unter allen möglichen biologischen Vorgängen eine Klärung gebracht hat, dahingehend, daß eigenartig veränderte *L.* vorliegen.

Früher hatte man vielfach auch an myeloische Abstammung gedacht. Nun ist zwar richtig, daß auch bei Myelosen und im Knochenmark myeloische Zellen mit Plasmareaktion vorkommen, aber doch nur höchst selten. Für die Blutzellen darf man, wenige Ausnahmen abgerechnet, nach meinen eingehenden Untersuchungen seit einer Reihe von Jahren die lymphatische Genese als sicher annehmen.

Ich unterscheide folgende Formen:

A. Lymphatische in verschiedenen Altersstadien.

1. *Lymphoblastische Plasmazellen* mit Lymphoblastenkern.

Meist sehr große Zellen, bei Giemsa tief ultramarinblauer Zelleib, keine oder wenige Vakuolen. Kern meist nicht stark exzentrisch, sehr groß. Im Blut dann so gut wie immer auch Lymphoblasten.

2. *Lymphozytäre Plasmazellen* mit Lymphozytenkern.

Große und häufiger kleinere Zellen. Kern kleiner, meist exzentrisch, meist deutlicher perinukleärer Hof. Vakuolen im tief basophilen Leib häufig.

3. *Radkernplasmazellen* mit ausgesprochenem Radkern und eigenartiger klotziger Felderung des Chromatins in Schollen. Hier große wie kleine Formen, mit und ohne perinukleärem Hof, meist mit reichlichen Vakuolen. Kern exzentrisch oder auch nicht.

Alle 3 Formen zeigen stets viele Zwischenstadien, so daß die engste genetische Zusammengehörigkeit klar ist. Außer dem basophilen ultramarinblauen Zelleib ist kein Merkmal absolut konstant. Vakuolen können auch fehlen oder sind anderseits gelegentlich massenhaft vorhanden.

Es gibt aber auch typische Radkernlymphozyten (s. S. 135 und Taf. III, Zelle 8 und Taf. X, Zelle 3), die also im Kern ganz wie Plasmazellen gebaut sind, jedoch die Plasmareaktion im Zelleib nicht besitzen.

Vereinzelt sah ich Radkern-*L.* nicht selten, reichlicher bei Pertussis, massenhaft mitunter bei lymphatischer Leukämie.

Von all diesen zahllosen Formen und Stadien sieht man besonders im Blute der Röteln alle Zwischenformen zu *L.* und Lymphoblasten, so daß schon dadurch die lymphatische Herkunft klar ist. Für diese Abstammung sprechen dann aber auch die Lymphknotenschwellungen oder gar der allgemeine Status lymphaticus.

Ähnliches kann man bei einigen (nicht allen!) Lymphadenosen und bei Pertussis-Lymphozytose sehen und nach der Literatur bei Fleckfieber und Diphtherie.

Plasmazellen trifft man vereinzelt gar nicht selten, besonders wenn man die L.-Differenzierung stets bis zu 1000 Zellen durchführt. Dann können auch anscheinend Gesunde 1—2% solcher Gebilde aufweisen. Bei Infektionskrankheiten finde ich die Zahl oft auf 1—3% ansteigen. Bei perniziöser Anämie sieht man große, aber vereinzelte Exemplare.

Erheblich ist die Bedeutung der Plasmazellen bei den sog. lymphatischen Reaktionen (S. 442).

Für Röteln hat Hildebrandt das regelmäßige Vorkommen in hohen Zahlenwerten (bis 17%) beschrieben. Ich selbst konnte bis 30% aller Zellen als Plasmazellen nachweisen. Einzelne Fälle freilich ergaben nur wenige Exem-

plare und dann auch keine Lymphknotenschwellung. Mein folgendes Beispiel ist für Röteln charakteristisch:

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	7. Tag
Leukozyten	4500	4100	4150	6480	ca. 7000	—
Neutrophile	53,8%	$56^{2}/_{3}$%	$46^{1}/_{6}$%	43 %	$51^{1}/_{2}$%	$54^{2}/_{5}$%
Eosinophile	1,8 „	$1^{1}/_{2}$ „	$3^{1}/_{6}$ „	$3^{5}/_{6}$ „	$2^{3}/_{8}$ „	$5^{3}/_{5}$ „
Lymphozyten	25,2 „	$20^{5}/_{6}$ „	$25^{2}/_{3}$ „	$21^{1}/_{2}$ „	$22^{1}/_{8}$ „	$25^{3}/_{5}$ „
Monozyten	14,8 „	$12^{1}/_{3}$ „	$9^{2}/_{3}$ „	$9^{1}/_{6}$ „	$8^{3}/_{8}$ „	$9^{2}/_{5}$ „
Mastzellen	1,2 „	$^{1}/_{3}$ „	$^{5}/_{6}$ „	1 „	$^{1}/_{4}$ „	$^{4}/_{5}$ „
Radkernplasmazellen	1 „	$4^{1}/_{3}$ „	$10^{1}/_{2}$ „	$17^{1}/_{6}$ „	$12^{6}/_{8}$ „	$2^{2}/_{5}$ „
Radkernlymphozyten	0,2 „	$^{2}/_{3}$ „	$1^{1}/_{3}$ „	$2^{1}/_{3}$ „	$^{7}/_{8}$ „	$1^{1}/_{5}$ „
Lymphoblasten	1,8 „	$2^{1}/_{3}$ „	$1^{5}/_{6}$ „	$^{1}/_{2}$ „	$^{1}/_{2}$ „	$^{4}/_{5}$ „
Zwischenformen von Lymphoblasten zu Plasmazellen	0,2 „	$^{5}/_{6}$ „	$^{5}/_{6}$ „	$1^{1}/_{2}$ „	$^{5}/_{8}$ „	—
Neutrophile Myelozyten	—	—	—	—	—	$^{1}/_{5}$%

Hier ist die Parallele mit den Veränderungen an den ℒ. (man beachte die Lymphoblasten!) sehr eindeutig.

Daß gar nicht so selten Plasmazellen auch neben einer neutrophilen Leukozytose vorkommen, darf nicht zu sehr wundernehmen und braucht an sich nicht für myeloische Herkunft zu sprechen. Entscheidend ist erst das Verhalten aller Zellen über den ganzen Verlauf einer Affektion und die Mitberücksichtigung aller Veränderungen an den ℒ., so wie es bei dem Beispiel oben zum Ausdruck kommt.

Bei vereinzelten Plasmazellen kann man typische ℒ.-Azurgranula sehen, doch ist dies sehr selten (Naegeli).

Pyronin-Methylgrünfärbung ergibt wie im Schnitt das Plasma tiefrot und wabig gebaut (Vakuolen), der Kern wird düster graublauviolett, im Gegensatz zu dem hellen Blau der ℒ.-Kerne.

Im Lymphknotengewebe sind Plasmazellen häufig; zahlreich habe ich sie auch auf Abstrichen lebendwarmer Milz getroffen. Im Knochenmark sehe ich sie oft, doch an das Bindegewebe anschließend.

Genetisch völlig abzutrennen, aber morphologisch sehr ähnlich sind

B. *Myeloblastische Plasmazellen* mit ausgesprochenem Myeloblastenkern. Sie erscheinen nur höchst selten im Blut, reichlicher bei akuten Myelosen.

Für diese Gebilde den Namen „Reizungsformen" beizubehalten, erscheint mir nicht richtig, weil niemand mehr feststellen kann, was Türk seinerzeit gesehen hat. Ich selbst sah bei Pneumonie nur lympathische Plasmazellen.

C. Lenaz nimmt auch erythroblastische Plasmazellen an. Bei Tieren sind solche Gebilde nach Alder nicht so selten. Beim Menschen ist die Trennung von sehr jungen Makroblasten kaum möglich.

Sternberg hält das Auftreten von Plasmazellen für ein Zeichen nichtleukämischer Erkrankung, bis zu einem gewissen Grade mit Recht. Doch darf man meiner Ansicht nach nicht so weit gehen, bei Anwesenheit einiger Plasmazellen die leukämische Natur des Leidens auszuschließen. Außerdem gibt es Lymphadenosen mit sehr starker Tendenz zu Radkernstruktur der Kerne.

Die Plasmazellen spielen bei allen möglichen Entzündungen und Intoxikationen eine sehr große Rolle (vgl. Pathol. Anatomie, z. B. Schaffer u. Joannovics, Naturf.-Vers. 1909). Sie können aber auch lokale und generalisierte Plasmazellenlymphome (Kusunoki, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **212**, 391. 1913; Vogt u. Maresch, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909; Hertz u. Mamrot, Fol. haematol. A. **16**, 227. 1913; Vagt, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **10** u. a.), multiple Myelome des Knochenmarkes (s. Myelom) und Plasmazellenleukämien (s. dort) erzeugen.

Literatur,

s. Plasmazellenleukämie, Myelom, lymphat. Reaktion (S. 422) und pathol.-anat. Literatur.

Arneth, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 119. — Dupérié, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1913, S. 123 (bei Diphtherie). — Ghon u. Roman, Fol. haematol. **15**. 1913. — Hertz, Fol. haematol. A. **13**, 177. 1912. — Hildebrandt u. Thomas, Zeitschr. f. klin. Med. **59**, 444. — Hübschmann, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1913,

S. 110. — Juspa u. Rinaldi, Tommasi 1913, S. 243; Fol. haematol. A. **16**, 232. — Lenaz, s. S. 99. — Mattioli, Riv. di patol. nerv. e ment. **18**, 345. 1913. — Müller, C. A., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**. 1914. — Naegeli, Leukozytosen, in Kraus u. Brugsch. 1915. — Pappenheim, Atlas. Taf. XXXII u. XXXIII; Fol. haematol. **11**, 159; **12**, 352; **13**, 1 u. 334; **14**, 214. — Sternberg, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1913, S. 81.

Kriterien der Jugend und des Alters der Leukozyten.

Obwohl in den vorstehenden Ausführungen notwendigerweise vielfach darauf aufmerksam gemacht worden ist, welche Momente für junge, welche für alte Zellindividuen sprechen, so möchte ich hier doch in allgemeinerer Weise diese Kriterien noch kurz erörtern.

1. Das entscheidende Kriterium ist die *Kernstruktur*. An ihr vermögen wir zu unterscheiden, ob eine junge oder eine ältere Zelle vorliegt. Maßgebend ist uns, ob der Kern noch netzförmig aus feinen Basichromatinfäden gebaut oder mehr streifig grobbalkig strukturiert ist und schließlich zur Pyknose oder scharfen Scheidung von Oxy- oder Basichromatinsubstanz neigt.

Hat man diese Beurteilung einmal gründlich erfaßt, so ist es sehr leicht, die Reife verschiedener Zellen in prinzipieller Weise zu beurteilen.

Völlig irrig aber ist es, so wie Arneth das tut, nach der Kernsegmentierung das Alter der Zelle zu beurteilen. Es gibt viele stark segmentierte, aber nach dem Kernbau mit jeder Sicherheit ganz junge Zellen, besonders bei Monoz. (s. dort), aber ebenso auch bei den Neutrophilen.

2. Ein Kriterium der Jugend ist das *stark basophile Protoplasmaretikulum*. Wir treffen es bei den Myeloblasten, schwächer und allmählich mit der Reifung abnehmend bei Myelozyten, noch deutlich bei sehr jungen polymorphkernigen N., während es den normalen reifen N. bis auf geringe Spuren völlig abgeht. Recht oft zeigen jugendliche Eos. deutlich basophile Protoplasma und dann nur spärliche Granula, so bei allen starken und langdauernden Eosinophilien. Wir finden es dauernd bei 𝓛. und Monozyten, wo die Erscheinung offenkundig andern Charakter hat.

3. Ein sicheres Zeichen junger Zellen ist das Vorhandensein *basophiler Granula neben neutrophilen oder eosinophilen*. Alle Körnchen besitzen in der Jugend eine basophile Quote. Das sieht man häufig im Knochenmark, und im Blute dann, wenn alle biologischen Kriterien für starke Zelleinschwemmung sprechen, z. B. bei Leukämie.

Dieses Vorkommen der gleichen Granulation in zwei durch den Reifungsprozeß tinktoriell verschiedene Formen hat schon Ehrlich betont, später besonders Hirschfeld, Naegeli, Wolff (Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 1904), Butterfield (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908), Klein (Fol. haematol. **10**. 1910).

Bei Jennerfärbungen sieht man daher feine blaue und rotviolette Granula in neutrophilen, und grobe blaue und rote in eosinophilen Zellen, ganz besonders in Myelozyten.

Bei Giemsa erscheinen in eos. Myelozyten grobe blaue und rote, in Mastmyelozyten grobe blaue und malvenfarbige Granula, in neutrophilen Myelozyten rotviolett-braunviolette Körner, zum Teil grob (dann sicher Farbstoffadsorption), zum Teil fein.

Unter pathologischen Umständen verklumpt das Protoplasma jugendlicher Neutrophiler und man sieht besonders bei Scharlach ganz abenteuerliche Gebilde, dreieckig, birnenförmig, gewunden und stäbchenartig. Dies sind die *Döhleschen Leukozyten-Einschlüsse*, die auch früher schon May und auch mir aufgefallen waren. Man sieht sie besser bei Pyronin-Methylgrün oder reiner Methylenblaufärbung. Sie kommen oft bei Infektionen und Intoxikationen vor, in besonderer Zahl bei Skarlatina, viel spärlicher bei Diphtherie, kaum je bei Röteln. (Rehder, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**; Wöhlisch, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 389; Isenschmidt, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1997.)

4. Jugendliche Zellen haben *deutlich nachweisbare Nukleolen*. Daher findet man bei Giemsa Nukleolen in Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten, nie in N., Eos. oder Mastzellen.

An ℒ. erhält man bei Giemsa Nukleolen fast nur an den zerquetschen Exemplaren, wobei dann der blaue Nukleolus sich äußerst scharf aus dem roten Kernschatten heraushebt. An Monoz. gelingt der Nachweis mit Giemsa nicht oder doch nur an ganz jungen Exemplaren. Mit Methylenblau dagegen färben sich die Nukleolen der ℒ. sehr leicht. Ausgezeichnet stellt die Vitalfärbung Nukleolen dar, so auch in Monoz. stets 2—3—4 kleine Nukleolen.

Es ist nicht zu leugnen, daß durch die Anwesenheit der Nukleolen die ℒ. und die Monoz. sich stark von den polymorphkernigen Zellen unterscheiden, weil damit die ℒ. teilungsfähig sind. Dieses Argument (Pappenheim) schließt aber die Ansicht nicht aus, daß die ℒ. im Blute reife, nicht weiter differenzierungsfähige Zellen sind. Unzählige andere Zellen haben auch Nukleolen und differenzieren sich auch nicht mehr weiter.

5. Ein gewisses Kriterium des Alterns ist, von Ausnahmen freilich abgesehen, die *Kernpolymorphie*, bedingt durch innere Veranlagung der betreffenden Zellen. Alle jungen Kerne sind kreisrund: Myeloblasten und ℒ.; dann werden sie rundlich-oval: Myelozyten und ältere ℒ.; nachher eingebuchtet und polymorph: N., Eos., Ma. und Monoz., bei den ℒ. und Myeloblasten die sog. „Riederschen Zellen“ aber nur als schwer pathologische Erscheinung.

Bei den N. bestimmt die Sphäre die Einbuchtung und Polymorphie des Kernes. Hier bilden sich auch die ersten Granula.

Die Neumann-Grawitzsche Behauptung, daß die Bewegungsphänomene die Kernpolymorphie erzeugen und wieder aufheben können, ist durch eine Unmenge von Tatsachen widerlegt, deren eingehende Erörterung mir angesichts der durchaus verschiedenen Kerne bei N., Eos. und Ma. völlig überflüssig erscheint. In neuester Zeit haben auch Brugsch und Schilling durch Dunkelfelduntersuchungen diese Ansicht völlig zurückgewiesen, ebenso hat sich Weidenreich (Arch. f. mikr. Anat. **72**) dagegen ausgesprochen. Kein einziger Autor vertritt heute mehr die Neumann-Grawitzsche Ansicht, so daß meine sehr scharfe diskussionslose Abweisung dieser Behauptung in der ersten Auflage meines Lehrbuches nur zu berechtigt war.

6. Die Zellgröße ist nur insofern zu verwerten, als die Myelozyten und Lymphoblasten, also die zweifellosen Vorstufen der Blutleukozyten, mit ihrer Umwandlung und Reifung zugleich auch kleiner werden. Dagegen gehen beide vorher aus kleineren Elementen hervor. So sind die Keimzentrumszellen die Tochterzellen ruhender Follikelzellen (Askanazy) und werden Keimzentren nur bei Bedarf gebildet. Außerdem ist die Zellgröße sicher auch von der Funktion der Zelle abhängig, z. B. bei Plasmazellen, Makrophagen.

Abnormitäten der normalen Blutleukozyten.

Abbildungen und Erklärungen: Taf. III, Zellen 18—22; Taf. VI und VII.

Hierher zählt das Auftauchen von N. und Eos. mit deutlichem, basophilem Protoplasmaretikulum oder echten basophilen Granula, welche Erscheinungen auf so jugendliche Zellen hinweisen, wie sie dem normalen Blute fehlen, bei Leukozytosen aber durchaus keinen seltenen Befund, wenigstens bei den N., darstellen.

Entschieden pathologische Bildungen sind dagegen:

1. Polymorphkernige Zellen mit sehr geringer oder fehlender Granulation (Ehrlich, Türk usw.), besonders an N., Eos. und Monoz.

2. „Pseudolymphozyten“ vom Habitus der ℒ., aber mit deutlicher neutrophiler Granulation, von Ehrlich zuerst bei hämorrhagischen Pocken gefunden und als Teilungsprodukte der N. erklärt. Solche Zellen finde ich ab und zu, aber sehr vereinzelt, bei schweren Infektionen.

3. Sudanophile oder *vakuolisierte Leukozyten*, die aber keineswegs stets auf Eiterherde hinweisen, sondern bei allen möglichen Affektionen vorkommen (eig. Beob.) und Zeichen schwerer Intoxikation darstellen.

Bei schweren Intoxikationen der akuten Infektionskrankheiten sind vakuolisierte, degenerierte N. häufig. Nach dem Kern beurteilt, sind es stets alte Zellen. Besonders oft sah ich sie bei Scharlach, Sepsis, Grippe, Typhus.

Auch Plasmazellen können nicht nur einzelne Vakuolen haben, sondern völlig vakuolisiert wie Schaumzellen im Blute auftreten. Dies ist aber sehr selten.

4. Zellen mit Protoplasmaverklumpung an jugendlichen Gebilden, sog. Döhlesche Einschlüsse (s. S. 178).

5. Zellen, deren *Kerne plump und chromatinarm, gequollen* oder im Absterben begriffen sind, oft auch ganz abnorm klein und *wenig gelappt* erscheinen.

6. Zellen, deren *Granula* sich schlecht färben oder durch Verklumpung oder veränderte Adsorptionsverhältnisse grob werden und dann *abnorm stark sich färben* und nur wenige Granula aufweisen,

Diese Formen 5 und 6 werden sehr oft bei schweren Infektionskrankheiten und Intoxikationen getroffen (s. besonders die Studie von Alder und die Tafeln VI und VII!). Die Beachtung dieser toxischen Zellveränderungen an Protoplasma und Kern erweist sich uns immer als von größter Bedeutung zur Beurteilung der Schwere einer Krankheit oder zur Entscheidung, ob toxische Prozesse eine Rolle spielen. Ich stehe nicht an, diese Veränderungen heute als für die Beurteilung eines Blutbildes als unerläßlich zu bezeichnen. Ihre Bedeutung geht weit über das hinaus, was bei der oberflächlichen nur die Kernsegmentierung berücksichtigenden Betrachtungsweisen von Arneth geprüft wird. Die Leichtigkeit, mit der man heute ganz zuverlässige Giemsafärbungen bekommt, lassen die Mitwirkung von Artefakten völlig ausschließen.

Arnethsche Lehre.

Arneth klassifiziert die N. nach der Zahl der Kernteile und hat gefunden, daß im normalen Blute fast alle Zellen 2, 3 oder 4 Kernteile, wenige deren 5 und ebenfalls wenige nur einen Kern aufweisen. Die Zahlenverhältnisse sollen bei Gesunden konstant sein. Die Zellklassen werden bei den meisten Infektionskrankheiten anders „bevölkert"; so nehmen die Zahlen für Klasse 5 und 4 bedeutend ab, für die Klasse 1 und 2 erheblich zu. Es ist das die „Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links". Nach Arneth kommt diese Verschiebung daher, daß die N. bei den Krankheiten angelockt und vernichtet werden, und deshalb zum größten Teil unreife, junge, den Myelozyten näherstehende Zellen ins Blut gelangen. Da die Verschiebung auch ohne Leukozytose vorkommt, würde sie schwere Veränderungen selbst in Fällen entdecken lassen, die bei den gewöhnlichen Analysen irrig als normal angesehen werden. Aus dem Eintreten der Verschiebung und dem Grade derselben kommt Arneth zu sehr weittragenden Schlüssen über Diagnose, Prognose, Therapie, ja selbst zu Immunitätsproblemen.

Diese Arnethsche Lehre hat eine fast unabsehbare Zahl von Nachuntersuchungen gefunden. Einzelne Autoren haben den Wert derartiger Studien in schroffster Form abgelehnt und auch alle Modifikationen und Vereinfachungen zurückgewiesen (Brugsch, Grawitz); andere wollten eine gewisse Bedeutung anerkennen.

Bei den Nachprüfungen hat es sich herausgestellt, daß die Klassen 2—5 fallengelassen werden müssen; Pappenheim hat darauf hingewiesen und diese Ansicht darf wohl heute als durchgedrungen erklärt werden. Ob ein Kern einer neutrophilen Zelle 3 oder 5 Abschnitte hat, das ist sicherlich gleich; denn diesem Kerne wohnt eine innere Tendenz zur Polymorphie inne, die gewöhnlich gleichzeitig an verschiedenen Stellen einsetzt, so daß fünflappige Kerne nicht älter zu sein brauchen als dreilappige oder zweilappige.

Brugsch und Schilling haben in Dunkelfelduntersuchungen klargestellt, daß eine Konstanz der Kernsegmente nicht besteht und manche „Brücken" wieder verschmelzen. Sie unterscheiden zwischen echten Segmenten, die durch feine Kernfäden abgetrennt werden, und Pseudosegmenten, die durch breitere Kernbrücken in Verbindung miteinander stehen.

Echte Segmente würden nur durch amöboide Bewegung und damit eintretende Überdrehung der Brücken zustande kommen. Da man aber selbst bei guter Kernfärbung einen Unterschied zwischen „Brücken" und „Kernfäden" niemals sicher machen kann, ist die Arnethsche Lehre in alter Form unhaltbar. Auch ist es mir bei einer erheblichen Zahl von N. einfach unmöglich, mit Sicherheit den Kern einer bestimmten Klasse zuzuschreiben.

Berechtigt ist vor allem eine spezielle Beachtung der in die erste Klasse gehörenden Zellen. Viele Autoren haben das immer mehr und mehr erkannt und betont, und Schilling hat dies sehr eingehend begründet.

Nun ist freilich diese Klasse aus sehr heterogenen Elementen zusammengesetzt. Hierher gehören, entgegen Arneth, neben Entwicklungsformen von Myelozyten, also jungen Elementen, auch pathologische alte Kernformen, die sich vielfach bei Infektionskrankheiten finden und durch Kleinheit und geringe Lappung des Kerns charakterisiert sind (Fieberzellen von Türk). Solche Elemente, zahlreich z. B. bei septischem Scharlach und schwerer letaler Pneumonie, sind deshalb deformierte alte oder schlecht ausgebildete Leukozyten, weil keine Anzeichen der Jugend (deutliche Protoplasmabasophilie, unreife Granula oder hellere Kerne) vorhanden sind. Sie erscheinen meist als schwach eingedellte, kleine, sehr schmal- und dunkelkernige L. oder als stark gebuchtete sog. T-Zellen (= tiefgebuchtet mit nicht segmentiertem Kern), bei denen die Kernbucht außerordentlich groß ist, während sie bei jugendlichen, den Myelozyten nahestehenden Formen schmal ausfällt und die zwei Teile nicht so auseinanderspreizen. Noch wichtiger ist dann die Beobachtung der Kernstruktur. Basi- und Oxychromatin des schmalen dunklen Kerns haben sich sehr scharf getrennt, so daß die Kernstruktur auf erhebliches Zellalter hinweist. Seltener finden sich auch gequollene, undeutlich strukturierte, scheinbar chromatinärmere Kerne in Zellen mit schlecht färbbarer Granulation.

Hanhart hat in meinem Institut die Frage auch experimentell in Angriff genommen und z. B. nach längerdauernden Narkosen deutlich toxische Veränderungen an den Kernen (schlechte Segmentierung, verklumpte, pyknotische Kerne) gefunden.

Es war daher keine Inkonsequenz, wenn ich (1. Aufl.) das Auftreten von Jugendformen in der ersten Klasse bei der Karzinomanämie mit viel Myelozyten im Sinne von Arneth zugab, bei schweren Infektionen aber nicht, weil hier gewöhnlich pathologische, wenig gelappte alte Zellen sich vorfinden, die unter dem Toxineinfluß schon im Knochenmark gelitten haben.

Damit sind die Folgerungen der Arnethschen Lehre dahingefallen, speziell seine Verbrauchstheorie der L. und die Beziehungen zu Immunitätsproblemen.

Alle Bestrebungen, aus den Kernerscheinungen der L. weitere Aufschlüsse zu gewinnen über die Tätigkeit des Knochenmarkes, seine Suffizienz und Insuffizienz und pathologische Beeinflussung, müssen daher in der ersten Zellklasse gründlich unterscheiden zwischen:

1. wirklich jungen Kernen (Kern breiter, heller und feiner strukturiert);
2. alten pathologischen Kernen (Kern schmal, mehr dunkel pyknotisch).

Das Entscheidende für die Jugend einer Zelle ist aber entgegen Arneth immer die Chromatinstruktur, der Kernbau, nicht die Segmentierung. Es gibt viele stark segmentierte, aber nach dem Kernbau doch völlig junge Zellen.

Normal findet man wie Arneth in der Klasse 1 höchstens 4%, unter krankhaften Verhältnissen aber hohe Werte.

Bei dieser natürlichen Klassifikation nach zwei grundsätzlich verschiedenen Richtungen ist ohne Zweifel aus dem Blutbilde viel Wichtiges herauszulesen; freilich wird man sich fragen, ob man eine derartige Registrierung noch als Arnethsches Blutbild bezeichnen darf.

Ich lege bei den schweren septischen Fällen den Hauptwert auf das Vorkommen zahlreicher pathologischer N.-Kerne und auf die Plasmaveränderungen. Auf Myelozyten und Metamyelozyten ist hier im allgemeinen nur in sehr bescheidenen Zahlen zu rechnen und speziell Myelozyten sind trotz schwerster Affektion (Typhus, Pneumonie) erst mit der Besserung zu erwarten. Gerade diese Tatsache weist darauf hin, daß bei schwer septischen Zuständen „eine Verschiebung nach links" ausbleibt und nur die toxische Schädigung die N. in die Klasse 1 hineinbringt.

Kothe und Sonnenburg kamen bei Untersuchung auf Perityphlitis und Eiterungen zu einer Bestätigung der Arnethschen Lehre. Sie haben eben diese pathologischen, wenig gelappten Kerne registriert.

Die *Übersegmentierung der N.* ist eine auffällige und häufige Erscheinung bei perniziöser Anämie. Weil sie hier bei Erschöpfung des Markes und aregenerativen Zuständen fehlt, so beziehe ich sie auf starke Regenerationsversuche. Sie zeigt dann eine Steigerung der normalen Kernpolymorphie. Auch bei andern zweifellos regenerativen Blutbildern sehe ich Übersegmentierung.

Literatur über Abnormitäten der normalen Blutzellen und über die Arnethsche Lehre.

Alder, Schweiz. med. Wochenschr. 1921. — Arneth, Monographie. Jena 1904. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 25, 27, 45; 1910, S. 224; 1905, Nr. 12; Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 2 u. 3; 1905, Nr. 32; Zeitschr. f. klin. Med. **54, 57, 64, 66**; Wien. med. Wochenschr. 1907, Nr. 9 u. 10; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87, 94, 99** (für Eos.); Arch.

f. Gynäkol. 74; Fol. haematol. 1905, Nr. 3; Suppl. 4, 167. 1908; 6, 210; 14, 13; Zeitschr. f. Tuberkul. 7. 1905; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1418 u. Monogr. Klinkhardt 1920: Qualitative Blutlehre. — Becher, Zentralbl. f. inn. Med. 1921, S. 521. — Bonsdorff, Fol. haematol. A. 9, 242; Klin. Beitr. z. Tuberkul., Suppl. 5, 321—524. — Boschensky, Gynäkol. Rundschau 3. — Bourmoff u. Brugsch, Zeitschr. f. klin. Med. 63. — Brugsch, Zeitschr. f. klin. Med. 64, 65, 66; Fol. haematol. 7, 83. — Brugsch u. Schilling, Fol. haematol. 6, 327. — Burkard, Arch. f. Gynäkol. 80. — Bushnell u. Treuholtz, Med. rec. 1908. — Busse, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 70. — Dluski u. Rospedzikowski, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 14. — Ehrlich, Charité-Ann. 12; Anämie, Nothnagels Samml. I. Aufl. S. 52. — Esser, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 34 (Säugling, künstliche Ernährung). — Flesch u. Schloßberger, Jahrb. f. Kinderheilk. 57, 62, 64. — Gräfenberg, Arch. f. Gynäkol. 85 (Prognose). — Grawitz, Lehrbuch. Kritik. — Gotheim, Fol. haematol. A. 11, 709. — Heymann, Fol. haematol. 3, 608. — Hiller, Fol. haematol. 1905, Nr. 2. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 29. — Hynek, Fol. haematol. 7, 103. 1909; Dtsch. Klin. 3 (vereinf. Methodik). — Kohl, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 22. — Kostlivy, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 18. — Kothe, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 36; Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1130 (Prognose). — Kownatzky, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 6, Ref. — Lewinson, Fol. haematol. 9, 115. — Marini, Intern. Kongreß. Paris 1900. — May, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 96 (L.-Einschlüsse). — Mello, Fol. haematol. 5, 499. — Meyer, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1213; Fol. haematol., Ref. 20, 131. — Naegeli, Lehrbuch. I. Aufl. Kritik. — Orland, Inaug.-Diss. Bonn 1907; Med. Klin. 1907, Nr. 49 (Verschiebung bei künstlicher Ernährung). — Paulicek, Fol. haematol. 4, 751 (ablehnend). — Pollitzer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 92; Zeitschr. f. Heilk. 28; Wien. med. Wochenschr. 1906, Nr. 18 u. 19; 1907; Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 4. — Pappenheim, Fol. haematol. 3, 609; 5, 509; 9, 112; Atlas 2, 548. — Roth, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 102 (f. Eos. Arnethsche Methode wertlos). — Sabrazès, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1910 (Modifikation); Fol. haematol. 10, 315, 414. — *Schilling*, Fol. haematol. 6, 429; Dtsch. med. Wochenschr. 1911 (Differentialleukozytometer); Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 9. 1911; *Fol. haematol. A.* 12, 130. 1911. *Kritik* (hier noch weitere Literatur und speziell über Arnethsche Lehre); 13, 197; Zeitschr. f. klin. Med. 89, 1. 1920; Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 895. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. 40. 1900. — Sonnenburg u. Kothe, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 100. — Sonnenburg, Grawitz, Franz, 1911; Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 15 u. 16. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 17 u. Vorlesungen. — v. Torday, Fol. haematol. 10, 342. — Treadgold, Lancet 198, 699. 1920 (Tuberkulose). — Uhl, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 6. — Walldorf, Inaug.-Diss. Heidelberg 1910. — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. 72. — Wolff, Inaug.-Diss. Heidelberg 1906. — Wolff, A., Zeitschr. f. klin. Med. 52. 1904. — Zelenski, Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 40. — Zangemeister u. Gans, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 793.

Die Blutplättchen

(s. auch Zählung der Blutplättchen, S. 32 und Kap. Hämorrhag. Diathesen.)

Abbildungen und Erklärungen: *Taf. XII, Zellen 10—14; Taf. XV. Vitalfärbung, sonst noch Giemsafärbungen: Taf. XV, XVII, XVIII (!), XIX, XXI, XXII (!), XXIII, XXIV. Riesenplättchen (Plättchenwürstchen): Taf. XII, Zelle 14; Taf. XVIII.*

Als Blutplättchen bezeichnet man jene in jedem Blute vorhandenen rundlichen, meist 2—3,6 μ messenden Körperchen, die im ungefärbten Präparate grau erscheinen, sich rasch zu kleinen Haufen anordnen, konglutinieren und zu einer amorphen, graulichen Masse verschmelzen, an die sich die ersten Fibrinfäden der Gerinnung anlegen.

Die Struktur der Blutplättchen zeigt im Nativpräparat eine periphere, hyaline, durchsichtige Zone und eine mattweise, körnige, zentrale Schicht. Diese letztere wird vielfach irrig als Kern angesprochen, da sie sich mit basischen Farbstoffen färbt, so mit Methylenblau, Pyronin, Methylenazur usw. Vielmehr handelt es sich um chromatophile Substanz, wie die Vitalfärbungen mit Brillantkresylblau, die Färbungen mit Methylviolett oder unsere besten Plättchenfärbungen nach Giemsa ergeben. Dabei entdeckt man zentrale, feine, azurophile Chromatinkörner und eine peripherische, schwach bläuliche Zone.

Große Mengen Blutplättchen kann man gewinnen, indem man in feuchter Kammer über einem Paraffinblock (Bürker) einen Bluttropfen sedimentieren läßt. Nach einiger Zeit enthält die Kuppe nur noch Plättchen, die als leichteste Gebilde oben schwimmen.

Zahl: Bizzozero ermittelte 250 000 im Kubikmillimeter.

Affanassiew 200 000—300 000.

Helber mit 10% Natriummetaphosphatlösung 192 000—264 000.

Sahli bestimmte nach seiner Methode 150 000—200 000.

Achard und Aynaud ermitteln als Normalwert 216 000.

Thomsen 250 000—300 000.

Degkwitz 300 000.

Schenk 174 000—280 000, im Mittel 230 000.

Fonio 130 000—350 000, im Mittel 224 000.

Zeller mit einer komplizierten Methode 500 000—750 000.

Über die Methoden der Zählung s. S. 32.

Physiologische Verhältnisse: Deetjen beschreibt amöboide Beweglichkeit der Blutplättchen, wenn dieselben auf einem geeigneten Nährboden untersucht werden. Als solchen empfiehlt Deetjen eine Agarlösung, die auf 100 ccm 0,6 NaCl, 6—8 ccm 10 proz. $NaSO_3$-Lösung und 5 ccm 10 proz. K_2HPO_4 enthält. Auf einen Objektträger gegossen, erstarrt die Lösung. Alsdann kann man schmale Streifen schneiden, auf diese das Blut bringen, ein Deckgläschen auflegen und die mikroskopische Untersuchung vornehmen.

Dagegen bezeichnen Achard und Aynaud diese Technik als höchst ungeeignet, da Agar wie alle Kolloide die Plättchen deformiere, und bestreiten amöboide Beweglichkeit durchaus, überhaupt jede Formveränderung, so daß z. B. Trypanosomen die Plättchen nie einbiegen, sondern einfach auf die Seite schieben.

Daher empfiehlt Degkwitz, diesen zerstörenden Einfluß des Gewebeplasmas auszugleichen durch ein Fixativ (H_2O 100 ccm, $NaPO_3$ 0,4 g, NaCl 0,4 g, Formalin [40 proz.] 3 ccm), das vor dem Einstich auf die Fingerkuppe und auf den Objektträger kommt. Im Fixativ können Brillantkresylblaukristalle gelöst werden.

Von fast allen Autoren werden die Blutplättchen mit der *Gerinnung* in Zusammenhang gebracht. Dekhuyzen bezeichnet sie ohne weiteres als Thrombozyten, Morawitz verwendet denselben Namen. Achard und Aynaud erklären gewisse Beziehungen zwischen Plättchen und Gerinnung als vorhanden, bestreiten aber eine eigentliche Parallele zwischen gerinnungshemmenden Substanzen und Plättchen.

Das *Vorkommen* der Blutplättchen ist von Bizzozero, Laker, Achard und Aynaud im strömenden Blute konstatiert worden. Löwit glaubte auch bei diesen Tierexperimenten an eine artifizielle Entstehung, die aber nicht in Frage kommt.

In Lymphe und serösen Höhlen existieren nach Achard und Aynaud Blutplättchen nicht, ebensowenig im Eiter, trotz L.- und R.-Zerfall, denn Plättchen verlassen die Blutbahn nicht. Im Knochenmark sind keine aufzutreiben, in den Lymphknoten wenige, in der Milz viele, aber hier in Zerstörung; denn Milzexstirpation beim gesunden Tiere änderte die Plättchenzahl nur wenig. Beim Embryo kommen Plättchen reichlich vor (Helber und eig. Beob.), sogar selbst dann, wenn sehr wenig L. im Blute kreisen.

Aschoff hatte auch schon früher bei einem Hingerichteten massenhaft Blutplättchen in der Milz, nicht aber im Knochenmark gefunden.

Pathologisch-anatomisch spielen die Blutplättchen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Thromben. Bekanntlich können sie die weißen Blutplättchenthromben erzeugen.

In der Klinik gibt es große Schwankungen in der Zahl, Größe und Form der Plättchen. Bei gewissen Megalosplenien scheint eine hochgradige Zerstörung in der Milz vor sich zu gehen, so daß das vorher an Plättchen ganz verarmte Blut nach Milzexstirpation, z. B. beim Icterus haemolyticus, außerordentliche Mengen aufweist (eig. Beob.). Dasselbe sah Kaznelson, Frank und auch ich selbst nach

Milzexstirpation bei hämorrhagischer Diathese. Hier kommt aber auch die enorme Neubildung im Knochenmark nach Entfernung der Milz in Betracht.

Entstehung der Blutplättchen: Nachdem lange Zeit alle möglichen Spekulationen über die Bildung der Plättchen (aus roten, aus weißen Blutkörperchen, als Eiweißniederschläge) vorgebracht worden sind, die heute höchstens noch historischen Wert haben, gelang es Wright, die Abstammung aus dem Protoplasma der Knochenmarksriesenzellen histologisch zu beweisen, und hat die Nachprüfung volle Bestätigung ergeben (s. S. 173ff.).

Durch pseudopodienartige Abschnürung des Protoplasmas als Funktion der Megakaryozyten kommen Plättchen in die Knochenmarksvenen. Es ist daher verständlich, wenn zwischen der Menge dieser myeloischen Gebilde und der Plättchenzahl Parallelen bestehen, die tatsächlich von der Klinik festgestellt wurden.

Wir verstehen jetzt auch, wieso nicht selten viel größere Plättchen (Riesenplättchen), wurstähnliche Gebilde (Plättchenwürstchen) und enorm lange Plättchenschwänze (bis 30—40 μ Länge [eig. Beob.]) im Blut gefunden werden und daß derartige Anomalien besonders bei großem Plättchenreichtum (Hyperaktivität der Riesenzellen des myeloischen Systems), wie bei Myelosen und Chlorosen und anderen Anämien in der Rekonvaleszenz gefunden werden. Aber ebenso begreiflich ist uns das Vorkommen abnormer Plättchen auch bei Dysfunktion und allmählichem Zugrundegehen der Megakaryozyten bei perniziöser Anämie, aplastischer Anämie und Leukämien, wo wir die Erfahrung machen, daß bei enorm niedrigen Plättchenzahlen die noch vorhandenen Exemplare sehr starke Form- und Größenschwankungen darbieten.

Solche Größenschwankungen werden heute in der Klinik immer mehr beachtet als Ausdruck abnormer oder gesteigerter Funktion der Mutterzellen.

Wie bei den Leukozyten unterscheiden wir jetzt (s. Abschnitt hämorrhagische Diathesen) auch pathologische Plättchen mit abnorm starker basophiler Randzone, mit Verklumpung der Körnelung oder abnormer Verteilung derselben, mit abnormer Größe der Körnchen und abnormer fehlender Felderung der Granula.

Die Plättchen sind also spezifische Produkte des myeloischen Systems, und zwar der Megakaryozyten. Sie zeigen sich erst bei Säugern mit dem Auftreten dieser Zellen im Knochenmark und myeloischen Gewebe, daher die Parallele in der Zahl mit der Hyper- und Hypofunktion dieses Systems!

Die Beweiskette für die Abstammung der Plättchen ist durch morphologische, tinktorielle, embryologische, biologische und klinische Feststellungen geschlossen. Ich war also in meiner absolut ablehnenden Kritik gegenüber all den früheren Ableitungsversuchen der Plättchen vollständig im Recht und verweise in vielen Fragen auf die 2. Auflage, indem ich hier nur noch einzelnes über diese früheren, jetzt überwundenen Ansichten wiedergebe.

Schwankungen in der Pathologie: Die Plättchen nehmen bei Masern, Scharlach und allen Infektionskrankheiten im Beginn ab und im Verauf allmählich an Zahl zu. Achard und Aynaud, Le Sourd und Pagniez, sowie Sacerdotti konnten zeigen, daß man Blut plättchenfrei machen kann, so auf Peptoninjektion und auf Anwendung gerinnungshemmender Substanzen, aber auch auf Gelatine. Bei Injektion aller Kolloide ist das der Fall, daher auch auf Seruminjektion. Kolloide agglutinieren außerdem die Plättchen in vitro.

Der Plättchenschwund wird von einer Leukopenie begleitet, dauert 20 bis 30 Min., dabei sind die Gebilde nicht zerstört, sondern nur in den Leberkapillaren angehäuft. Im Blute fehlen übrigens zu dieser Zeit die Plättchen nicht absolut vollkommen, sondern sind nur sehr spärlich.

Hochgradige Abnahme der Plättchen erhielt Selling auf Benzoltherapie; E. Frank, Kaznelson, Benecke und viele andere beschrieben hämorrhagische Diathesen mit sehr spärlichen und oft abnormen Plättchen. Sehr stark ist die Abnahme bei perniziöser Anämie und stürmischen Leukämien.

Die *Blutplättchen* wurden schon von Al. Schmidt, dann von Affanassiew, Riess, Schultze, Howell, Hauser, Lilienfeld, Schleip, Löwit u. a. *aus Leukozyten* abgeleitet. Manche Autoren vertreten diesen Entwicklungsmodus gleichzeitig neben anderen Entstehungsarten. Dagegen hat schon Bizzozero darauf hingewiesen, daß die konstante Form der Plättchen mit dieser Ableitung nicht zu vereinen ist. Heute darf man auf den komplizierten, konstanten und spezifischen Bau der Plättchen aufmerksam machen, wodurch die Unwahrscheinlichkeit noch bedeutend wächst. Sehr wichtig ist der Nachweis, daß trotz L.-Zerfall unter Röntgenstrahlen die Plättchen nicht reichlicher werden, wie überhaupt in der Klinik jede Parallele zwischen L. und Plättchen fehlt. Sie kommen auch nicht im Eiter vor.

In zahlreichen Arbeiten hat Arnold und seine Schule, auch Weidenreich, ganz besonders aber Schwalbe, die *Entstehung der Blutplättchen aus Erythrozyten* verfochten, und es sollten Plasmorhexis und Plasmoschise direkt zur Plättchenentstehung Veranlassung geben. Diese Auffassung beruht auf der Beobachtung, daß die R. unter nekrobiotischen Verhältnissen (Konservierung im Holundermark) größere und kleinere Teile abschnüren. Die so erhaltenen Körper sind aber keine Blutplättchen und nichts weiter als Artefakte ohne physiologische Homologa.

Wiederum wäre dann der konstante und komplizierte Bau der Plättchen ganz unverständlich; dann sieht man in ihnen Hb. ja niemals. Wieso sie zu Chromatinsubstanz gelangen, die in den Erythrozyten nicht nachweisbar ist, dürfte auch sehr schwer zu erklären sein. Vor allem ist es aber die Beständigkeit des Plättchens in Essigsäure im Gegensatz zu dem sofortigen Undeutlichwerden der Erythrozyten, wodurch ein scharfer Gegensatz zwischen Blutplättchen und R. sinnfällig dargestellt wird. Abschnürungen von Erythrozyten bei schweren Anämien sieht man ja häufig. Niemals aber verhalten sich diese Dinger morphologisch und gegenüber Essigsäure wie Plättchen. Auch die Angaben von Schwalbe über das Auftreten von Plättchen in doppelt unterbundenen Gefäßen haben sich bei den Nachprüfungen von Aschoff, Derewenko und Zurhelle nicht bestätigt. Weidenreich hat seine früheren Erklärungsversuche auch zurückziehen müssen.

Auffällig ist die Ansicht Ferratas, der Blutplättchen nicht nur von Riesenzellen, sondern auch von Monoz. mit Azurgranula, besonders im Knochenmark des Embryos ableitet.

Nukleoidtheorie. In ganz anderer Weise haben einige Autoren (zuerst Pappenheim, dann Hirschfeld, Maximow, Preisich und Heim, Bremer und Wlassow) die Abstammung der Plättchen aus R. abgeleitet, indem sie im Innern der Erythrozyten die Existenz von endoglobulären Körpern, Nukleoiden, annahmen, die von der physiologischen Karyolysis des Kernes herstammen und dann als Plättchen ausgestoßen würden. Auch hier liegen nichts weiter als Artefakte vor. Es wäre mir leicht, einen „Plättchenaustritt“ auch aus *L.*, Monoz. und allen möglichen Zellen zu „zeigen“.

Die Blutstäubchen.

In jedem Blute beobachtet man auch feine Körnchen mit lebhaften amöboiden Bewegungen. Entweder sind diese Gebilde einzeln und in der Größe sehr variabel oder aber in kleine Ketten geordnet. H. F. Müller hat auf diese Hämatokonien oder Blutstäubchen zuerst aufmerksam gemacht. Nach meinen Erfahrungen nimmt ein Teil dieser Körnchen Kernfarbstoffe auf (Adsorption). In diesem Falle geht die Ableitung aus Granulationen der L., an die mehrfach gedacht wurde, nicht, denn Ma.-Granula sind es keinesfalls.

Nach Neumann besteht ein großer Teil der Blutstäubchen aus Fett, und dies kann durch die starke Zunahme nach Mahlzeiten bewiesen werden.

Literatur über Blutplättchen und *Blutstäubchen.

Achard et Aynaud, Cpt. rend. de la soc. de biol. **1**, 593, 654; **2**, 341. 1907; **1**, 714, 898; **2**, 57, 442, 459, 532, 554, 724. 1908; 10. u. 17. VII. 1909; Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1909, S. 129; Semaine méd. 1909, S. 169. — Affanasiew, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **35** (Lit.!). — Albrecht, Verhandl d. dtsch. pathol. Ges. 1904. — Argutinsky, Anat. Anz. **19**. 1901. — Arnold, Ziegl. Zentralbl. **8**. 1897; **10**. 1899 (Lit.!); Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **133**, **145**, **148**, **150**, **155**. — Aschoff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **130**. — Aubertin, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905; Inaug.-Diss. Paris 1905. — *Aynaud, Inaug.-Diss. Paris Steinheil* 1909. *Le globulin des mammifères.* (Monogr. Lit.); Cpt. rend. de la soc. de biol., 8. VI., 9. VII. 1910; Ann. de l'inst. Pasteur 1911; Progr. méd. 1911, S. 193. — Benecke, Fol. haematol. A. **21**, 263. 1917. — Bernhardt, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **55**, 35. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bizzozero, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **90**. 1882; Zentralbl. f. med. Wissensch. 1882. — Blum, Ziegl. Zentralbl. 1904 (S.-Ref.). — *Bondi u. Neumann, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 734. — Bremer, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1894; Arch. f. mikr. Anat. **45**. 1895. — Brieger, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1053 (gegen Erklärung von Schilling). — Brockbank, Med. chronicle 1907/08, S. 462. — Brodie a. Russel, Journ. of physiol. **21** (Pl.-Zählung). — Brown, Journ. of exp. med. **18**. 1913. — Buckman, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 427. 1921. — Bunting, Journ. of exp. med. **11**. 1909; Bull. of Johns Hopkins hosp. **22**; **31**, 439. 1921. — Bürker, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1189; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **102**. 1904 (Lit.!); Zentralbl. f. Physiol. **17**. 1903; **21**. 1907. — Cadwalader, Bull. Ayer clin. labor. 1906. — Cantieri, Riv. crit. di clin. med. 1911. — Castronuovo, Haematologica **1**, 474. 1920. — Cesaris-Demel, Sperimentale 1905. — Chevrel et Roger, Cpt. rend. de la soc. de biol., 23. XI. 1907. — Cole, Bull of Johns Hopkins hosp. 1907, S. 261. — Cottin, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux du sang 1911, S. 755. — Courmont et André, Lyon méd. 1908; Cpt. rend. de la soc. de biol. **1**, 805. 1908. — Darling, Fol. haematol. **14**, 7. — Deetjen, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **164**. 1901; Münch. med. Wochenschr. 1898; Zeitschr. f. phys. Chem. **63**. 1909; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909; Zentralbl. f. Physiol. **23**. 1909; Fol. haematol. A. **13**, 337. — Degkwitz, Fol. haematol. A. **25**, 153. 1920; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 12; Zeitschr. f. exp. Med. **11**, 144. 1920 (parent. Eiweißinj.). — Dekhuyzen, Anat. Anz. **19**. 1901. — Derewenko, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**. 1910. — Determann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **61**. 1898; Kongr. f. inn. Med. 1898 (Lit.!). — Donné, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **14**, 366. 1842. — Downey, S. 175. — Duke, Journ. of the Americ. med. assoc. **65**, 1600. 1915; Bull. of Johns Hopkins hosp. **23**. 1912; Arch. of internal med. **11**, 100. 1913. — Eberth u. Schimmelbusch, Fortschr. d. Med. **3**. 1885; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **102** (Thrombose). — Ege, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1073. — Eisen, Journ. of morphol. **15**. 1899. — Emden, Fortschr. d. Med. **16**. 1898. — Engel, Arch. f. mikr. Anat. **42**. 1893. — Erede, Policlinico 1921, S. 203. — Ferrata, Fol. clin. **2**. 1909; **3**. 1910. — Foà, Arch. ital. de biol. **33**. 1900; Sperimentale **59**; Arch. per le scienze med. **30**. 1906. — *Fonio*, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913, S. 385; 1915, Nr. 48; 1918, Nr. 39; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **117**. 1912 *(Plättchenzählung. Lit.!)*. — Frank, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 21; Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 35. — Freund, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 556. 1912. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**, **88**. — Gottlieb, Wratsch 1908. — Gram, Arch. of internal med. **25**, 325. 1920 (Klinik der Plättchenbefunde); Acta med. scandinav. **54**. 1920. — Guglielmo, Fol. med. **6**, 1. 1920 u. S. 175. — Guidiceandrea, Policlinico 1906. — Hauser, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **15**; Ziegl. Zentralbl. 1899. — Hayem, Gaz. méd. Paris 1881; Lehrbuch. — Hedinger, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1907, Nr. 20. — Heinz, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **29**. — Helber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**, 316. 1904; **82**, 41. 1904. — Herwerden, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 723. 1921. — Hirschfeld, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **166**. 1901; Anat. Anz. **20**. 1902; Fol. haematol. **1**, 700. — Howell, Journ. of morphol. **4**. 1890. — Jolly, Arch. of anat. micr. **133**. 1907; **94**. 1909. — Kaznelson, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**, 72. 1917; Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 16. — Kemp et Calhoun, Arch. ital. de biol. **36**, 82. 1901; Amer. journ. of phys. 1901. — Kemp, Harris a. Calhoun, Brit. med. journ. 1906; Journ. of the Americ. med. assoc. 1906. — Kemp a. Stanley, Americ. journ. of science 1902, S. 342. — Kopsch, Anat. Anz. **19**. 1901; Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **21**, **23**. 1904. — Laker, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **116**; Sitzungsber. d. Akad. Wien **86**. — Leube, Berl. klin. Wochenschr. 1879. — Lilienfeld, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin 1891; Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**. 1895. — Loeb, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**, **176**, **185**. — Loeb u. Leo, Zentralbl. f. Physiol. **17**. 1903. — Löber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**. — Löwit, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5**, **42**. 1907; Virchows Arch. f.

pathol. Anat. u. Physiol. **117**; Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **2**. 1897; Fortschr. d. Med. 1885, S. 173 u. 276; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **23**. — *Lore, Lancet 1904. — Marchesini, Policlinico 1920, S. 227. — Marino, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905. S. 194; Fol. haematol. A. **13**, 89, 93, 514. 1912. — Maximow, Arch. f. Anat. u. Histol. 1899. — Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1904; Ergebn. d. Physiol. **4**. — *Mühlmann, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 218. — *Müller, H. F., Ziegl. Zentralbl. **7**. 1896. — Naegeli, S. 175. — Nattan - Larier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 21. XII., 28. XII. 1907. — *Neumann, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 28; 1908, Nr. 27. — Neumann, L., Zeitschr. f. klin. Med. **3**. 1881. — Notthaft, Münch. med. Wochenschr. 1897. — Oelhafen, S. 175. — Ogata, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52**, 192. 1911; **53**. 1912. — Osler, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1882. — Osler, Kemp, Pratt a. Emkeson, Bull. of Johns Hopkins hosp. **16**. 1905. — Ottolenghi, Münch. med. Wochenschr. 1907. — Pagniez, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 19 9, S. 1. — Pappenheim, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 989 (Lit.!); Sitzungsber. d. bi l. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg 1901, S. 76; Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 47; Fol. haematol., Suppl. **4**; 1907. — Peroncito, Haematologica, **2**, 516. 1921. — Pol, Inaug.-Diss. Heidelberg 1905. — Polettini, Haematologica **2**, 47. 1921. — Port u. Akiyama, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**. — Porter, Lancet 1905; Brit. med. journ. 1907. — Pratt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**. 1903; Journ. of the Americ. med. assoc. 1905. — Preisich u. Heim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **178**; Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 33. — Puchberger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Phyoiol. **171**. 1903; Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1673; Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1903; Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 26, S. 711. — Rabl, Wien. klin. Wochenschr. 189?, S. 1060. — *Rählmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1904. S. 1049, 1209; Wien. med. Wochenschr. 1905, S. 29. — Reid, Edinburgh med. journ. 1912. — *Reigher, Verein f. inn. Med. 6. VII. 19 8. — Reitano, Haematologica **2**, 383, 1921. — Riess, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 190. 1904; Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **90**, 318, 1921. — Röder, Inaug.-Diss. Würzburg 1918. — Rösler, Wien. Arch. **2**, 281. 1921. — Ross, Lancet 1909. — Rowley, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906. — Sacerdotti, Anat. Anz. **17**. 1900; Verhandl. d. dtsch. anat. Ges. 1900; Arch. per le scienze med. 1893, 1901, 1908, S. 339; Arch. ital. de biol. 1909, S. 153. — Samele, Clin. med. ital. 1906. — Schenk, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 427. — Schenk u. Spitz, Med. Klin. 1921, S. 385. — Schiff, Monatsschr. f. Kinderheilk. **15**, 247. — Schilling, Verhandl. d. dtsch. anat. Ges. 1911, S. 118 u. 1912; Fol. haematol. A. **14**, 95. 1912; Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49; 1920, S. 1274; 1921, S. 178 u. S. 861. — Schilski, Zeitschr. f. klin. Medizin **91**, 256, 1921. — Schimmelbusch, Fortschr. d. Med. **3**, 97, 202. 1885; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Phyolol. **101**; Inaug.-Diss. Halle 1886. — Schleip, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**, 1. 1904. — Schneider, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**, 294. 1903 (Lit.!). — Schridde, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1911, pathol. Sekt. — Schultze, M., Arch. f. mikr. Anat. **1**. — Schwalbe, Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig 1900. Ergebn. v. Lubarsch u. Ostertag. VIII. Jahrg. (1902) 1904 (Lit.!), 1907; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Suppl. **7**. 1905; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **158**; Münch. med. Wochenschr. 1901, 1905, S. 725; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **6**. 1903 (Diskuss.!); Anat. Anz. **20**. 1901; **21**. 1902; Wien. klin. Rundschau. 1903, Nr. 9. — Schwalbe u. Solley, Americ. journ. 1905; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. — Sewastianoff, Wien. klin. Rundschau 1909. — Sourd et Pagniez, Cpt. rend. de la soc. de biol. 21. VII, 8. XII.1906; 25. V. 30. XI. 1907, 30. V. 1908, 7. XI. 1910; 1913, S. 580 u. 788; Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907, 1909; **14**, 1167. 1912. — Spadaro, Policlinico 1907. — Stahl, Zeitschr. f. angew. Anat. **6**, 301. 1920 (Variationen bei Konstitutionsstörungen); Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 667; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 53. 1920. — Thomsen, Cpt. rend. de la soc. de biol. **83**, 505. 1920. — Tschistowitsch, Fol. haematol. **4**, 295. 1907; **9**, 130. — Vallet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1906, 1907. — Vassale, Mem. Acc. Modena 1901. — Weidenreich, Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1903, 1904; Arch. f. mikr. Anat. **69**; Anat. Anz. **24**; Verhandl. d. dtsch. anat. Ges. 1906. — *Weltmann, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 28. — Werzberg, Fol. haematol. A. **10**, 301. 1910 (Lit.!). — *Wiener, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29. — Winogradow, Fol. haematol. A. **18**, 207. — Wittkower, Zeitschr. f. exper. Med. **25**, 73, 1921. — Wlassow, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **15**. 1894. — Wlassow u. Sepp, Ziegl. Zentralbl. 1902. — Wright, Boston med. a. surg. journ. 1906; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **186**. 1906; Brit. med. journ. 1906; Journ. of morphol. **21**. 1910; Publ. of the Massachusetts general hosp. **3**. 1910. — Wright a. Kimicutt, Journ. of the Americ. med. assoc. **56**, 1457. 1911. — Zeller, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 505 (Differenzierung der Plättchen); Zeitschr. f. exp. Med. **10**, 103. 1919 (Zählung). — Zimmermann, Rusts Magazin f. d. ges. Heilk. **66**. 1846. — Zurhelle, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**.

Endothelien in Blutpräparaten

finden sich gelegentlich in Verbänden zu mehreren Zellen, so daß ich deshalb immer und seit vielen Jahren an einfache traumatische Ablösung bei der Blutentnahme gedacht habe, zumal man ganze Haufen von Endothelien in Verbänden bei der Untersuchung von embryonalem Blut in die Präparate bekommt.

Die Endothelien sind, wenn es sich um normale Endothelien handelt, für den Geübten und bei tadelloser Färbung außerordentlich leicht kenntlich. Sie haben einen kleinen ovalen, spezifisch in bezug auf Chromatinaufbau beschaffenen Kern und ein großes Protoplasma. Es zeigt sich also auch hier wieder, wie sehr der Kern das Wappen der Zelle ist. Die Synzytien der Sinusendothelien der Milz haben außerordentlich ähnliche Kerne (eig. Untersuchung) und verraten sich dadurch als Endothelien.

Verschieden von diesen Kernen sind alle Kerne der Monozyten, so daß ich jede genetische Beziehung aufs schärfste ablehnen muß. Ich bestreite lebhaft die Angabe von Netousek, daß die Endothelien völlig den Habitus von großen Monozyten hätten; die dort gegebene sehr gute Abbildung widerlegt selbst schon die Ähnlichkeit.

Endothelien sind von zahlreichen Autoren gefunden worden (Kraus, Netousek, Morawitz, Schilling, Bittorf), und zwar meist bei hämorrhagischen Diathesen und bei Endocarditis ulcerosa. Ich selbst sah nie zahlreiche Exemplare, während Bittorf bis 49%, auf Leukozyten berechnet, nachweisen konnte. Genaue Prüfungen ergaben diesem Autor aber, daß sie nur bei Druck auf das Ohrläppchen bei der Blutentnahme auftauchten und kein einziges Exemplar ohne Druck auf Ohr oder Fingerbeere oder bei Venenpunktion mehr erhalten werden konnte. Auch auf Adrenalin erschien kein Stück. Damit ist der mir stets sichere rein periphere Ursprung bewiesen und die oft gemachte Annahme einer Abstammung vom retikulo-endothelialen Apparat widerlegt.

Bei Endokarditis und hämorrhagischer Diathese erhält man aber (auf Druck) auch abnorme Endothelien mit größeren Kernen, mit Vakuolen und allerlei Zelleinschlüssen. Mit Bittorf muß man also annehmen, daß bei manchen Krankheiten die Kapillarendothelien der Peripherie wuchern, Phagozytose treiben, daß sie stark verändert sind und schwere Gefäßveränderungen beweisen. Diese Tatsache ist hochinteressant und sollte in Zukunft diagnostisch verwertet werden.

Histiozyten, d. h. Zellen des retikulo-endothelialen Apparates (S. 238) habe ich bisher nie im Blute gesehen und ich bezweifle ihr Vorkommen. Die Makrophagie ist für die Diagnose absolut kein zureichender Befund; man denke nur an deren Vorkommen auch bei neutrophilen L. und bei peripherischen Capillarendothelien.

Bittorf, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 64. 1920; Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1920. — Kaznelson, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 148. 1919. — Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1421. — Krizenecky, Fol. haematol. **21**, 253. 1910. — Netousek, Fol. haematol. A. **17**, 407. 1913; A. **19**, 1. 1914. — Neukirch, Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1912. — Schilling, Blutbild. 1912; Zeitschr. f. klin. Med. **88**. 1919.

Spezifität der Leukozytenarten.

Ehrlich hat durch seine genialen Untersuchungen nicht nur die Leukozyten nach verschiedenen Arten klassifiziert, sondern auch die Lehre aufgestellt, daß die einmal ausgebildeten Leukozyten einseitig differenzierte Zellen seien, mit eigenen Aufgaben und unfähig einer weiteren Umwandlung in neue Zellarten. Diese Lehre von der Spezifität der Leukozyten war von den älteren Autoren noch nicht vertreten.

In früherer Zeit schienen die L. minderen Rechtes als andere Körperzellen zu sein. Überall, aus jedem Gewebe, konnten sie entstehen, jede Form und jede Gestalt annehmen und auch wieder verlassen; ja selbst angesehene Autoren zögerten nicht, selbst aus zer-

daß man mit Reaktionen auf azidophile, basophile und neutrale Substanzen nur eine ganz oberflächliche Prüfung in einer Nebenfrage vornimmt und, wie aus anderen chemischen Färbungen hervorgeht und Ehrlich ja selbst betont, zwei azidophile Granulationen noch lange nicht identisch sind. Die Ehrlichsche Einteilung besteht daher zu Recht, wenn es auch vielleicht richtiger und logischer, aber viel schwieriger und unpraktischer gewesen wäre, die Granula nach ihrem konstanten physikalischen Verhalten, statt nach der (wenigstens mit der Reifung sich ändernden) Farbenaffinität zu benennen. Ehrlich hat übrigens (s. besonders Zeitschr. f. klin. Med. **1**) diese physikalischen Unterschiede gegenüber Lösungsmitteln nach Größe, Form, Lichtbrechung, Beeinflussung durch höhere Temperatur, Verteilung in der Zelle usw. überaus eingehend als wichtig neben den chemischen Differenzen betont, und es entspricht ganz entschieden nicht der historischen Gerechtigkeit, wenn Weidenreich die Verhältnisse so darstellt, als ob Ehrlich allen oder fast allen Wert nur den tinktoriellen Momenten zur Aufstellung der L.-Arten beigelegt habe. Es ist aber nur zu gut zu verstehen, daß diese auffallenden und leicht erhältlichen färberischen Verhältnisse für die praktisch klinische Ausbeutung der Ehrlichschen Forschungen an die erste Stelle gesetzt worden sind; denn die paar Einschränkungen wegen evtl. unreifer Körnchen stören die so ungemein praktische Einteilung nicht, namentlich nicht, wenn man völlig über das Vorkommen solcher Abweichungen orientiert ist.

Dagegen bin ich mit Weidenreich ganz einverstanden, daß bei der Erörterung vieler Probleme heute noch tinktoriellen Momenten oft zuviel Wert beigelegt wird, speziell bei den Granulationen der Tiere, bei den Azurgranulationen und basophilen Punktierung der R., und daß nur biologische Studien neben voller Berücksichtigung chemischer (aber auch physikalisch-chemischer) Verhältnisse uns vollen Aufschluß in vielen Fragen geben können, und ich habe diesen Standpunkt von jeher mit aller Deutlichkeit vertreten.

Früher hatten auch May und Grünwald Einwände gegen die Spezifität der Granula erhoben und verschiedene Färbungsvarietäten erwähnt, bei verschiedener Technik und Fixation. Diesen Einwänden hat sich in der Folgezeit niemand angeschlossen, und May hat sie offenbar zurückgezogen durch die völlige Anerkennung der Ehrlichschen Prinzipien in der Dissertation von Chosrojeff, München 1910.

Daß man schon durch verschiedene Hitzefixation die Farbentöne ändern kann (Abschwächung der Kern- und Granulabasophilie mit steigender Temperatur), habe ich oben mehrfach erwähnt. Wie Türk muß ich aber aufs entschiedenste bestreiten, daß jemals in guten Präparaten die Unterscheidung von N. und Eos. Schwierigkeiten macht, wenn man die physikalischen Verhältnisse berücksichtigt. Es gibt absolut keine Übergänge zwischen diesen beiden Zellen. Alle diese Gegner der Ehrlichschen Klassifikation versteifen sich fast ausschließlich auf die Färbung der Granula und vernachlässigen fast völlig die noch wichtigeren physikalischen Differenzen der Granulationen.

Außer durch die Art der Granulation unterscheiden sich aber N., Eos., Ma., *L.* und Monoz. sofort durch Kernform und Kernstruktur, wie bei der Charakterisierung der Zellarten ausgeführt ist und wohl jeder gute Beobachter ohne Studium der Literatur selbst entdeckt.

Heute ist die strenge morphologische Spezifität der N., Eos. und Ma. vollkommen anerkannt, auch von Anatomen, wie Maximow und Weidenreich, und ebenso wird zugegeben, daß diese Zellen auch *biologisch* durch verschiedenes Verhalten und gesetzmäßige Schwankungen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen sich als durchaus *wesensverschieden* erweisen. Dagegen ist eine Einigung nicht erzielt darüber, ob nun auch die *L.* eine reife, zu weiterer Entwicklung unfähige Zellart darstellen, so wie ich und alle Dualisten behaupten, oder ob den *L.* die von den Autoren monophyletischer Richtung angenommene Indifferenz und allseitige Entwicklungsfähigkeit zukommt (s. Abschnitt „Die dualistische Lehre“).

Literatur über die Spezifität der Blutleukozyten.

(Mit Ausschluß der zytogenetischen Spezifität, diese s. Kapitel Dualismus.)

Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140, 157, 159, 161, 163**. — Bettmann, Zentralbl. f. inn. Med. 1900. — Buchanan, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1897, S. 242. — Grawitz, Lehrbuch. — Grünwald, Zentralbl. f. inn. Med. 1900; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **158**. — Helly, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**. 1905. — Hesse, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1901. — Löwit, Sitzungsber. d. Akad. Wien **92**. 1885. — Maximow, Anat. Anz. 1905, Erg.-Bd.; Arch. f. mikr. Anat. **73**; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. — May u. Grünwald, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1904; Zentralbl. f. inn. Med. 1902. —

fallendem nekrotischen Nervengewebe Detritus und Leukozyten (!) entstehen zu lassen, und die eben entstandenen L. sollten gutmütig genug sein, sofort den Detritus fortzuschaffen. Heute, wo die Vorstellung von der Spezifität der Zellen immer gebieterischer sich Bahn bricht, ist freilich die große Mehrzahl der Forscher von der Überzeugung durchdrungen, daß die so hochgradig differenzierten L. des normalen Blutes einer rückläufigen Entwicklung nicht mehr fähig sind.

Freilich haben noch bis in die letzte Zeit hinein einzelne Autoren, wie Grawitz, Neumann, Arnold lebhafte Opposition gegen die Spezifität der L.-Arten erhoben, selbst Sternberg (1905) erschien sogar bei Anerkennung der dualistischen Lehre die Spezifität der L. noch nicht ganz als gesichert.

Die Einwände gegen die Ehrlichschen Lehren bestreiten zum Teil die von Ehrlich angenommene Genese, zum Teil halten sie Übergänge auch der differenzierten Formen für möglich.

So sollen aus *L.* im Blute alle Arten entstehen können (Grawitz, Myogene Leukozytose), aber die Zwischenformen seien nicht oder schwer nachweisbar; oder viele Autoren (Weidenreich, Maximow) lassen aus *L.* in den Geweben alle Arten entstehen, so daß sie nur die *L.* für nichtdifferenziert und vollkommen nach allen Richtungen entwicklungsfähig erklären, aber doch den N. und Eos. eine strenge Spezifität zugestehen.

Dabei müßten dann „besondere Bedingungen“ „an besonderem Orte“ einwirken; denn die behaupteten Übergänge lassen sich eben doch nur mit größter Willkür heranziehen und an vielen Orten nicht demonstrieren.

So vertritt Weidenreich die Entstehung von N. aus *L.* im adenoiden Rachenring, die Entstehung von Eos. aus *L.* (s. S. **241** ff.) bei einem bestimmten granulären R.-Zerfalle an besonderen Orten. Grawitz und früher auch Hirschfeld, ebenso H. F. Müller und Rieder (von diesen aber zurückgezogen) nahmen Übergänge von neutrophilen in eos. Zellen an.

Neumann und Grawitz verteidigten gar die Auffassung, daß der polymorphe Kern lediglich bei anderer Zellfunktion oder gar bei größerer Bewegungsfreiheit wieder zur runden Gestalt zurückkehre, eine Ansicht, die heute allgemein als vollkommen widerlegt gilt (s. S. 179).

Lange Zeit verfocht auch Pappenheim immer mehr die Auffassung, daß zwar die einmal ausgebildeten Arten in ihrer Entwicklung abgeschlossen seien, aber wenigstens die lymphoiden Formen nur verschiedene *Funktionsstadien derselben Grundform* darstellen, je nach der gegenwärtigen Betätigung. Danach wären denn Monoz., *L.*- und Myeloblasten keine drei Arten, sondern „Erscheinungsformen“ einer Art. Zuletzt aber hat doch auch Pappenheim alle diese Annahmen zurückgezogen und die volle Selbständigkeit auch der Myeloblasten ausdrücklich anerkannt.

Manche dieser Einwände sind oben schon eingehend zur Kritik und Erörterung gekommen, einzelne muß ich jetzt noch speziell besprechen.

Einige Forscher bestreiten die *Spezifität der* von Ehrlich aufgestellten *Granulation.*

So fand z. B. Arnold in Knochenmarkszellen basophile und eos. Körnchen und hielt daher die Einteilung nach der Granulation nicht für durchführbar. Später bestritt er die Ehrlichsche Auffassung, daß die Körner spezifische Stoffwechselprodukte seien, mit der Aufstellung seiner Plasmosomentheorie. Die Granula sollten (größtenteils) in besonderen Formelementen des Protoplasmas, eben den Plasmosomen, enthalten sein und diese je nach ihrer Funktion bedeutende Umwandlungen durchmachen können, so durch Aufnahme von Eisen und Fett in siderofere und lipofere Granulationen. Immerhin sah er die Granula damit doch als endogene oder doch als unter inneren Einflüssen entstandene Bildungen an.

An der Tatsache freilich, daß zuweilen, besonders im Knochenmark und im leukämischen Blute, verschieden gefärbte Granula vorhanden sind, ist nicht zu zweifeln, ja dies ist ja von Ehrlich selbst entdeckt worden. Aber diese verschiedene chemische Affinität beruht, wie aus allen biologischen Verhältnissen hervorgeht, eben auf einer Jugenderscheinung[1]), und es genügt, die Zellen ungefärbt zu betrachten, um auch sofort die drei Granulationen nach Größe oder Kleinheit, Glanz oder Mattigkeit aufs schärfste zu trennen. *Die physikalischen Eigenschaften sichern jeder Granulation ihre Spezifität.* Höchstwahrscheinlich handelt es sich aber auch um chemisch ganz verschiedene Bildungen, und man darf nicht vergessen,

---

[1]) So gibt es Fälle von Leukämie, bei denen mehr als 99% aller eosinophilen Myelozyten rote und blaue, reife und unreife Granula führen, trotzdem sind alle polymorphkernigen Eos. alsdann nur mit reifen roten Granula versehen (eigene Beobachtung).

Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 32. — Neumann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**. — Pappenheim, Referate u. Kritiken. Fol. haematol. 1904—1918; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**; namentl. Atlas u. Fol. haematol. **10—12**. — Schridde, Münch. med. Wochenschr. 1906. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. — Schwarz, Wien. klin. Wochenschr. 1901; Eos., Monogr. 1914. — Sternberg, S. 258. — Türk, S. 258. — Weidenreich, Verhandl. d. anat. Kongr. 1905 u. S. 258. — Wolff, Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 1904.

Die Bildung der Leukozyten.

Die Abstammung der weißen Blutzellen ist bereits vielfach erörtert worden, soll nun aber im Zusammenhang besprochen werden.

Ehrlich hat die Leukozyten in zwei prinzipiell verschiedene Kategorien geteilt und dementsprechend die Leukopoese auf zwei verschiedene Organsysteme zurückgeführt. Es sind das Knochenmark (myeloisches System) und lymphatischer Apparat. Diese grundlegende Auffassung hat ebenso warme Anhänger als entschiedene Gegner gefunden, und noch gehört diese Frage zu den umstrittenen der heutigen Forschung.

Das *lymphatische System* ist aufs engste mit dem Lymphgefäßsystem verknüpft. Zu ihm gehören die Lymphknoten, die lymphatischen Apparate des Verdauungstraktus, die Follikel der Milz und schließlich die im ganzen Organismus vorhandenen kleinen und kleinsten Lymphfollikel, deren Anwesenheit auch im Knochenmark von manchen Autoren normalerweise angenommen wird. Der Bau dieses lymphatischen Systems ist überall derselbe. Es zeigen sich Follikel, nur aus kleineren ℒ. gebildet, und erst bei stärkerer Funktion hellere zentrale Zonen, die Keimzentren, die dann aus größeren ℒ. bestehen. Zuführende und abführende Gefäße, von ℒ. (Markstränge) begleitet, vermitteln die Zirkulation. Unter keinen Umständen werden granulierte Leukozyten irgendwelcher Art oder rote Blutkörperchen in den Follikeln gebildet. Wenn einmal doch pathologischerweise oder unter embryonalen Verhältnissen Myelozyten und granulierte Leukozyten innerhalb sonst ausschließlich lymphatischer Organe auftauchen, so sind stets besondere, neue, myeloische Gewebsbildungen entstanden, die jede Beziehung zu dem lymphatischen System ablehnen, ja sich gegen dasselbe feindlich verhalten. Ein System erdrückt durch stärkere Wucherung das andere und setzt sich dadurch an dessen Stelle, nie aber wandeln sich ℒ. „einfach“ [1]) in Myelozyten um.

In den Keimzentren der Follikel erfolgt die stärkste Neubildung der Zellen des lymphatischen Gewebes. Mitosen können hier reichlich nachgewiesen werden. Der Stammbaum der ℒ. ist demnach ein einfacher und überall ausnahmslos derselbe. Der kleine Blutlymphozyt entstammt den größeren ℒ. der Keimzentren; diese aber sind Tochterzellen der kleinen ℒ. des ruhenden Gewebes der Follikel.

Merkwürdigerweise endigen die meisten ℒ.-Stammbäume der Autoren mit der größeren Zelle des Keimzentrums. Wie auch Askanazy (Münch. med. Wochenschr. 1905) schreibt, ist dies nicht zutreffend; denn man sieht ja Keimzentren erst bei stärkerer Funktion entstehen, und dann ist doch die Abkunft dieser größeren ℒ. aus den kleinen unabweisbar. Auch die embryonale Entwicklung bringt im lymphatischen System zuerst die kleineren Stammzellen und erst später die größeren Keimzentrumszellen. Der größere ℒ. ist nun keineswegs eine neue Zellart, sondern ein ℒ. in naher Beziehung zur Mitose.

Das *myeloische Gewebssystem* ist normal beim Erwachsenen auf das rote Knochenmark beschränkt. Es steht im engsten Konnex zu den Blutgefäßen. Der Aufbau ist weit weniger klar und übersichtlich und zeigt niemals diese regelmäßige Gliederung in Zonen wie Follikel und Keimzentren. Vielmehr

[1]) Man kann bei der Anwendung des Wortes „einfach“ unter fünf Malen sicher viermal sich überzeugen, daß es gerade darüber hinweggleiten sollte, was der Erklärung die größten Schwierigkeiten bereitet.

herrscht wirres Durcheinander. Neben großen und kleinen Zellen aller Granulationen zeigen sich große und kleine ungranulierte Knochenmarkszellen, die Myeloblasten. Im weiteren sind stets kernhaltige und kernlose rote Blutkörperchen überall zwischen den weißen Zellen gelegen und endlich sind auch Makrophagen mit den Trümmern von weißen und roten Zellen vorhanden. Zuletzt muß auch noch der Gegenwart der Megakaryozyten Erwähnung getan werden.

Über die genetischen Beziehungen dieser Zellarten zueinander ist oben schon mehrfach gesprochen worden und herrscht auch insofern Einigung, daß alle polymorphkernigen (neutralen, eosinophilen, basophilen) Leukozyten auf rundkernige granulierte Myelozyten zurückgeführt werden und diese wiederum zweifellos ungranulierten Vorstufen, Myeloblasten, entstammen. Erst hier beginnt die Divergenz der Autoren, die aber zunächst für die Histologie des Knochenmarkes uns nicht weiter berührt.

Zwischen den Knochenmarkszellen findet sich ein feines Retikulum, wie ein solches ja auch zwischen den *L.* der Lymphknoten als Gerüstsubstanz vorhanden ist. Aus dem Knochenmarksgewebe treten die Zellen in die Knochenmarksvenen ein, und in diesen Venen vollziehen sich die letzten Umbildungen zu Blutelementen. Das Blut der Knochenmarksvenen hat wegen der Häufigkeit der Markzellen fast leukämisches Aussehen.

Blut der Embryonen. Embryonale Leukopoese, bes. nach eigenen Forschungen.

Welche Zellart zuerst im *Embryonalblut* auftaucht, kann ich noch nicht bestimmt angeben. Beim menschlichen Fötus von $6^1/_2$ cm Länge indessen traf ich bereits granulierte Leukozyten und Myelozyten, also schon vor Anlage des Knochenmarks. Lymphoide Zellen dominieren in der Periode des Fötus von 10—26 cm Länge; es sind meist Myeloblasten. Später werden granulierte Zellen und unter ihnen auch Myelozyten reichlicher. Die embryonalen Leukozyten zeigen ähnliche morphologische Struktur, wie wir sie beim Erwachsenen oft unter pathologischen Bedingungen getroffen. Ihre Kerne sind relativ plump und wenig geteilt; doch sind wohl dies zum Teil pathologische Modifikationen, da man ja abgestorbene Föten untersucht. Engel bemerkt bei menschlichen Embryonen von 6—8 cm „*L.*", einige Myelozyten und wenige Leukozyten, im 4. Monat dominierend „*L.*", im 5. Monat 80% „*L.*", Grünberg im 3.—4. Monat vereinzelte „große *L.*", im 5.—6. Monat Monoz., im 7. Monat kleine und große *L.* neben zahlreichen Leukozyten und neutrophilen Myelozyten.

Bei embryonalen Kaninchen sind die zuerst auftretenden weißen Zellen ausschließlich völlig typische Myeloblasten (Naegeli); desgleichen Askanazy, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**. Ebenso bezeichnet Loewit die ersten L. des embryonalen Kaninchenblutes als Myeloblasten wie im Knochenmark. Der Kern sei auffällig groß, die Kernstruktur sehr fein. Typische Blut-*L.* seien nicht vorhanden. Selbst Schtschukin, ein Schüler des Unitariers Uskow, bekennt, daß im Blut der Hunde- und Katzenembryonen kleine *L.* sehr spät auftreten. Er sagt: „weit später als Knochenmark gebildet wird".

Bekanntlich hat Koelliker seine ursprüngliche Annahme, die embryonale Leber bilde die Leukozyten, zugunsten der Milzgenese fallen gelassen, und auch Neumann ist von der Entstehung weißer Blutkörperchen in der Leber nicht überzeugt. Durch den Nachweis massenhafter, auch granulierter, Leukozyten in der Leber des Embryo von 2,7 cm, also vor Anlage der Milz und des Knochenmarkes, konnte ich die myeloische Funktion der *embryonalen Leber* beweisen. Diese Tätigkeit bleibt dem Organe lange erhalten und ist stets beträchtlicher als in der Milz, in der myeloisches Gewebe nur vorüber-

gehend eine Rolle spielt. Zum weitaus dominierenden Teile sind die myeloischen extra- und intrakapillär gelegenen Zellen der Leber und Milz kleine, ungranulierte Elemente, wie auch die embryonalen Knochenmarkszellen zunächst überwiegend granulafrei sind und nur etwa die Größe roter Blutkörperchen haben. Daneben gibt es aber schon bei 2,7 cm Fötuslänge perivaskuläre myeloische Bildungen in der Umgebung der größeren Blutgefäße der embryonalen Leber. Sie zeigen viele granulierte Myelozyten, während solche Zellen intravaskulär noch sehr spärlich vorkommen. Damit ist die perivaskuläre Genese der myeloischen Bildungen sichergestellt.

In frühester Embryonalzeit sind solche perivaskuläre Myelozytenlager im Organismus weit verbreitet, und unter pathologischen Bedingungen, ganz besonders bei Lues congenita, können sie auch in der späteren Fötalperiode noch persistieren. Normalerweise aber wird eine erhebliche Myelopoese bald auf einige wenige Organe beschränkt, nämlich auf Leber, Milz und endlich nur noch auf das Knochenmark.

In der *Milz* sieht man von 9 cm Fötuslänge an die Myelozytenbildung in der Pulpa; mit 27—30 cm ist die Pulpa ein rein myeloisches Gewebe. Auf Ausstrichen glaubt man Knochenmarksgewebe vor sich zu haben. Später nimmt diese Myelopoese in der Pulpa ab, kann freilich beim Neugeborenen oft noch entdeckt werden und bleibt vielleicht in Spuren erhalten (s. S. 167). Die Malpighischen Follikel zeigen stets nur *L.* und sind von mir erst später, nach dem Auftreten von Myelozyten, bei 24 cm Fötuslänge gesehen worden.

Im dritten Embryonalmonat tritt das *Knochenmark* auf. Hier kann man sich aufs deutlichste von der perivaskulären Genese der myeloischen Bildungen überzeugen. Das Mark enthält anfänglich sehr viel ungranulierte Zellen (Myeloblasten), nie Follikel.

Dunn erhielt schon sehr früh Indophenolblausynthese. Browning beschreibt im embryonalen Knochenmark ($3^1/_2$ Monate alter Fötus) große Myeloblasten, alle Zwischenformen zu Myelozyten, die im 4. und 6. Monate reichlicher auftreten, nach meinen Befunden aber gewöhnlich nur 12—15% betragen. Viana verzeichnet für den 4.—9. Graviditätsmonat Myeloblasten als am zahlreichsten, aber auch alle granulierten L. reichlich.

In *Lymphknoten-* und *Thymusparenchym* fehlen myeloische Gewebsbildungen und finden sich nur adventitielle myeloische Lager im Bindegewebe und in Begleitung der Gefäße.

Ich betone besonders, daß diese Herde dem Stützgewebe und nicht dem Parenchym angehören, und im Bindegewebe des Embryos überhaupt weit verbreitet sind. Diese Formationen sind pathologischerweise besonders bei Lues congenita sehr deutlich, indessen ausschließlich perivaskulär und ohne jede Beziehung zur Lymphopoese. Auch Browning betont mit großer Schärfe die perivaskuläre Natur dieser Bildung in Thymus, Leber und Milz.

Die *Lymphknoten* entwickeln sich im Anschluß an ein Konvolut von Lymphgefäßen und zeigen sich bei menschlichen Embryonen vom dritten Embryonalmonat an. Keimzentren fehlen stets. In der Milz treten lymphatische Bildungen viel später auf als myeloische, sind streng für sich abgeschlossen und auf die Malpighischen Follikel beschränkt. Auch hier fehlen Keimzentren in frühen Stadien und sind die zuerst auftretenden Zellen kleine *L.*

In der embryonalen Leber fehlen alle lymphatischen Formationen, ebenso im Knochenmark. Jede follikuläre Struktur wird hier vermißt. Während das myeloische Gewebe gegen Ende des Embryonallebens überall verschwindet und sich auf das Knochenmark lokalisiert, werden die lymphatischen Bildungen zunächst nach der Geburt noch immer ausgedehnter. So entsteht die Tonsille erst im Laufe des zweiten Lebensjahres.

Dunn hat die embryonalen Blutbildungsstätten des Menschen mit der Indophenolblaumethode auf myeloische Zellen untersucht und findet bei Föten von $3^1/_2$ Monaten im Blut Myeloblasten, ebenso im Knochenmark. Bei einem Fötus von $7^1/_2$ Monaten traf er in Thymus, Milz, Leber perivaskuläre Myelopoese, ebenso in den zentralen Teilen der Lymphknoten.

Jolly und Rosello konstatieren bei der weißen Maus, daß die Milz zuerst analoge Zellen wie die granulierten Knochenmarkszellen und Eosinophile mit Mitosen besitzt, während Malpighische Follikel erst später auftreten.

Ich verweise in bezug auf die embryonale Milz der Maus auf die Taf. IX, Zellen 8—9 und Taf. XII abgebildeten Megakaryozyten, die mit zahlreichen Erythroblasten und Myeloblasten zusammen vorkommen.

Der Ursprung der ersten embryonalen Leukozyten ist umstritten. Schridde leitet die myeloischen Zellen aus Gefäßwandzellen ab; diese bilden extravaskulär Myeloblasten, sekundäre Erythroblasten und Riesenzellen, so in der embryonalen Leber. Er bestreitet die Entstehung des myeloischen Gewebes aus Mesenchymzellen, weil die Blutbildung fast plötzlich überall „aufflamme" und Bindegewebszellen vermißt würden. Askanazy widerspricht lebhaft dieser Auffassung.

In analoger Weise erfolgt nach Schridde die Myelopoese überall aus Gefäßwandzellen, so in der Milz, bei der er auch im 5. und 6. Monat reichlich myeloisches Gewebe findet, und im Knochenmark, das zuerst enorm viel Myeloblasten enthalte. Die 𝓛. entstehen als Dauergewebe zuerst um Lymphgefäße herum, Follikel erst im 6. Monat und nur mit kleinen 𝓛. Eine gemeinsame Stammzelle der 𝓛. und myeloischen Elemente bestreitet Schridde auf das entschiedenste.

Maximow leitet alle L. von 𝓛. ab. Er läßt aus hämoglobinfreien primitiven Blutzellen Erythroblasten und in kleinerer Zahl L. (große 𝓛.) werden. Letztere bleiben im Blute, und zwar in bedeutender Menge, und sollen intrakapillär intravaskuläre Blutbildungsherde entstehen lassen. Später bilden sich nach Maximow echte große 𝓛. in den Dottersackarterien und auf der ventralen Seite der Aortenwand. Beim Kaninchen entstehen am 12. Tage aus Mesenchymzellen die ersten histiogenen Wanderzellen; dabei sollen die 𝓛. aus der Area vasculosa und aus mesenchymalen Wanderzellen identisch sein, obwohl die Wanderzellen bei Kaninchen und Katze sehr verschieden von 𝓛. seien; aber bei der Ratte sehen sie sofort den 𝓛. ähnlich.

Das erste blutbildende Organ wäre also die Dottersackwand mit 𝓛.; polymorphkernige L. würden aber „noch fast gar nicht" gebildet (Arch. f. mikr. Anat. **73** heißt es: „niemals" gebildet).

Das zweite blutbildende Organ nach Maximow ist die Leber. Hier bleiben zwischen den jungen Leberzellen Mesenchymzellen liegen; aus ihnen entstehen extravaskuläre große 𝓛., und diese bilden Erythroblasten, Erythrozyten, Riesenzellen und gekörnte L. Von letzteren erscheinen zuerst spezialgranulierte (Kaninchen 15. Tag), später Eos., endlich auch Mastmyelozyten und Mast-L. Nach Maximow arbeiten in der Leber kleine Wanderzellen direkt Granula aus, ohne sich vorerst in lymphozytenähnliche Zellen zu verwandeln; daher trete die 𝓛.-Bildung wegen rascher Differenzierung scheinbar zurück, da die Entwicklung besonders günstig sei. (Wie kann man rein histologisch rasche Differenzierung und besonders günstige Entwicklungsverhältnisse beweisen?)

Bei der Thymus nimmt Maximow folgende Entwicklung an. Es entstehen aus dem Endothel und Perithel der Gefäße kleine histiogene Wanderzellen, werden zu großen 𝓛., liegen zwischen Epithel und vermehren sich enorm, so daß sie das Epithel ganz zurückdrängen. Es entstehen also echte 𝓛., und deren Vermehrung liege hier ganz besonders günstig. Bekanntlich bestreiten Stöhr und Schridde die 𝓛.-Natur dieser Zellen und erklären sie für kleine Thymusepithelien.

Neben 𝓛. nimmt Maximow im Thymus auch die Bildung von Erythroblasten und Myelozyten an (Anatomengesellschaft 1908); Fol. haematol. **6**, 477 schreibt er aber, die großen Thymus-𝓛. bilden wegen der hier herrschenden besonderen Existenzbedingungen aber „nur Lymphozyten", keine Erythroblasten oder Granulozyten, und Fol. haematol. **7**, 129 verzeichnet er „keine Erythroblasten und nur spärliche Granulozyten".

Die Knochenmarksbildung erfolgt nach Maximow extravaskulär aus lokalen Mesenchymzellen, die Osteoblasten und Osteoklasten sowie Wanderzellen bilden. Aus diesen entstehen zuerst nur kleine, dann große 𝓛., und aus diesen Myelozyten, Leukozyten, Riesenzellen und kleine 𝓛.

Die Milz entsteht nach Maximow aus indifferenten Mesenchymzellen, ebenso der Malpighische Follikel.

Die Entwicklung der Lymphknoten wird aus indifferenten fixen Bindegewebszellen in der Umgebung dünnwandiger Lymphgefäße abgeleitet. Es sollen hier Wanderzellen „wohl aus Endothel der Blutgefäße" entstehen, dann aus Wanderzellen zuerst kleine 𝓛., aus ihnen größere, die aber nur verschiedene Stadien derselben Zellart darstellen. Ein Teil der 𝓛. wird zu Myelozyten (auch Mastmyelozyten), Erythroblasten und L.

Im Blute findet Maximow beim Kaninchen zuerst große L., später mehr kleine, erst später spezialgranulierte, noch später Eos. und Ma.

Nach Maximow bildet das Bindegewebe Wanderzellen, später entstehen diese aus dem Perithel der Gefäße; zuletzt hört im Bindegewebe die Zellbildung ganz auf. Histiogene Wanderzellen und L. erklärt er für dieselbe Zellart; sie behielten die Entwicklungsfähigkeit für immer (indifferente Stammform). Myeloisches und lymphatisches Gewebe sind nach Maximow nicht prinzipiell verschieden, und je nach den äußeren Existenzbedingungen sind die Differenzierungsprodukte der L. oder Wanderzellen andere; so bilden L. in der Dottersackwand nur R., im Mesenchym Granulozyten, in Thymus und Lymphknoten nur ihresgleichen, in embryonaler Leber und embryonalem Knochenmark alle Zellarten nebeneinander.

Dantschakoff, die Schülerin Maximows, leitet die Entstehung des embryonalen Knochenmarks bei Vögeln aus indifferenten Mesenchymzellen ab, aus denen der L. als Stammform entsteht. Erythropoese und Leukopoese sind scharf getrennt; aber an beiden Orten bildet der L. die Stammform.

Beim Huhn läßt Dantschakoff L. und Erythrozyten und Wanderzellen auch aus Gefäßendothelien entstehen. Dantschakoff erklärt, daß die L. trotz morphologischer Gleichheit funktionell nicht in jeder Hinsicht gleich seien. Wie die Thymus-L. eine Ausnahmestellung haben und nur L. bilden, so täten das auch andere L. unter Hinweis darauf, daß bei Vögeln strenge Trennung der Leuko- und Erythropoese statthat, und daß in Lymphknoten trotz potentieller Möglichkeit keine Erythroblasten entstehen. Die Ursache sei darin zu finden, daß bestimmte Reize fehlen.

Bei all diesen Deutungen von Maximow und seiner Schule ist aber die völlig ungenügende Darstellung der Kernstruktur zu berücksichtigen, so daß selbst basophile Erythroblasten von L. nicht geschieden werden können (siehe S. 100), geschweige denn L. und Myeloblasten. Dafür reichen Schnittfärbungen nie aus. Ich halte es für sicher, daß die L. von Maximow Myeloblasten sind.

Mollier nimmt in der embryonalen Leber des Menschen und der Tiere im Retikulum eine Hämatogonie an, die alle Leukozyten und Erythroblasten bilde. Diese Zelle gleiche morphologisch L.; daß sie ein L. sei, wäre aber eine „willkürliche Annahme" (s. S. 102). Er glaubt nicht, daß die Leber ein lymphatisches Organ sei, wohl aber ein myeloisches. Später hat auch Maximow (Ziegl. Zentralbl. 20) gegen die Bezeichnung L. die Berechtigung der Einwände gegen diese Namengebung zugestanden. Weidenreich schlägt jetzt den Ausdruck „primitive Leukozyten" vor.

Mein Schüler Fischer gibt genaue Befunde nach modernen Schnittfärbungen bei einem 16 cm langen Embryo. Er findet auch im Bindegewebe des Thymus, des Pankreas, der Lymphknoten zahlreiche myeloische Zellen und leitet sie wie in der Leber von mesenchymalen Zellen ab. Später schien ihm aber doch die Entstehung aus Gefäßwandzellen wahrscheinlicher, wovon ich mich aber nie überzeugen konnte.

Resultate der embryologischen Forschung.

1. Die Leukozyten entstehen aus mesenchymalen Zellen, nach der Ansicht vieler Autoren aus undifferenzierten Zellen des Retikulums und der Gefäßscheiden, nach Ansicht anderer aus Gefäßwandzellen (Schridde).

2. Die zuerst auftretenden Zellen sind lymphoide, ungranulierte; sehr bald treten aber in vielen Organen typisch myeloische Gebilde (Myelozyten) auf, während lymphozytäre follikuläre Bildungen noch lange Zeit fehlen. Gleichzeitig besteht gewöhnlich, und zwar überall, selbst in den Septen des Thymus und des Pankreas, Erythropoese.

3. Gegen die Bezeichnung dieser lymphoiden Elemente als L. erheben sich große Bedenken, nicht nur von klinischer Seite, sondern jetzt selbst bei Anatomen (Mollier, jetzt auch Maximow und Weidenreich).

4. Es ist aber sicher, daß bei Mensch und Kaninchen (Naegeli) diese Zellen vollkommen den postembryonalen Myeloblasten entsprechen und weit abweichen vom Typus der L.

Es ist festgestellt (Dunn), daß diese Zellen schon sehr früh Indophenolblausynthese geben, wie das nur myeloische Zellen tun.

Es ist sichergestellt, daß auch im Blute schon sehr früh Myelozyten und Leukozyten auftreten, aber lange Zeit keine *L.*

Es zeigt die Untersuchung der Organe, daß die follikulären lymphatischen Bildungen sehr spät entstehen, in der Leber stets fehlen, in der Milz erst lange nach myeloischen Zellen auftreten und Myelozyten in der Leber längst vor dem Auftreten des Knochenmarks vorhanden sind.

In Lymphknoten und Thymus sieht man in gewissen späten Stadien freilich *L.* neben myeloischen Zellen und Erythroblasten; aber diese beiden letzteren gehören den Septen des Bindegewebes an, genau wie im Pankreas.

5. Daß myeloische Bildungen beim Embryo zuerst auftreten und lymphatische nachher (Naegeli, Schridde; Mollier für Leber, Fischer, Lobenhoffer), ist erwiesen.

Die Follikelbildungen, die nach dualistischer Auffassung das wichtigste Charakteristikum des lymphatischen Gewebes darstellen, werden von Weidenreich als von sekundärer Bedeutung hingestellt und als spätere Gewebsdifferenzierung erklärt, wenn eine besonders „gesteigerte Bildung kleiner lymphozytärer Zellen“ statthat.

Kleine lymphoide Zellen sind aber in größter Menge in embryonaler Leber und in embryonalem Knochenmark, Follikel zeigen sich jedoch nie!

6. Das Zusammengehen der Erythropoese intraparenchymatisch (Milz, Leber) mit diesen embryonalen Gewebsformationen spricht für myeloische Formation; denn postembryonal gehen auch normal (Knochenmark) und pathologisch (Leukämie und myeloische Metaplasie) beide Bildungen parallel, nie aber Erythropoese und lymphatische Neubildung (Leukämie, normale Milz und Lymphknoten).

Die *Befunde* aller Forscher auf diesem Gebiete weichen nicht wesentlich voneinander ab, wohl aber die *Deutungen*. Wer will aber entscheiden, woraus z. B. die kleinen *L.* der Milzfollikel entstehen, und wer kann mit Bestimmtheit „sehen“, daß myeloische Zellen aus Perithelzellen oder Gefäßwandzellen entstehen?

Zahlreiche an sich unbeweisbare Hypothesen werden herangezogen, wie rasche Differenzierung, besonders günstige Entwicklung (z. B. der Wanderzellen in der Leber zu Granulozyten), besondere Existenzbedingungen an verschiedenen Orten, besondere funktionelle Aufgaben usw.

Es ist daher wenig Aussicht, daß auf diesem Gebiete durch reine Morphologie[1]) eine Einigung erzielt werden kann, wenn man sieht, daß selbst führende Forscher nicht einmal zu gleicher Ansicht darüber kommen, ob die Thymuszellen Epithelien oder *L.* sind.

Wohl aber spricht meines Erachtens das gesamte oben dargestellte Tatsachenmaterial in Verbindung mit klinischer und biologischer Forschung für die prinzipielle Trennung des myeloischen vom lymphatischen System.

Literatur über Embryologie der Leukozyten s. S. 103.

---

[1]) Dasselbe beleuchtet Adele Hartmann (Ref. über Minot, Fol. haematol. **14**, 131), wenn sie schreibt: „Die Befunde von Minot und Maximow decken sich offenbar; trotzdem entsteht eine diametral entgegengesetzte Ansicht!“

Vergleichende Anatomie und Histologie der Leukozyten und der Leukopoese.

(S. für einzelne Zellarten auch die Kapitel über Eos. und Ma.)

Bei Tieren kommen wie beim Menschen verschiedene L.-Arten vor, und zwar fast immer lymphoide Zellen vom Typus der 𝓛., und daneben granulierte im Sinne Ehrlichs, der zuerst unterschieden hat

1. zwischen Allgemeingranula, die in der Tierreihe weit verbreitet sind wie eos. und basophile, hier und da aber auch einmal fehlen, und

2. Spezialgranula, die nur bestimmten Klassen zukommen.

So haben Mensch und Affe neutrophile, Kaninchen pseudoeosinophile (Ps.) und Meerschweinchen amphophile Granula, die Vögel zwei Arten azidophile mit rundem und mit stäbchenförmigem Charakter.

Auch hier muß betont werden, daß die eos. Körnelung bei zwei verschiedenen Tieren keineswegs chemisch identisch zu sein braucht, trotz gleicher Farbenaffinität. Man prüft ja mit den Färbungen nicht auf einen bestimmten chemischen Körper, sondern lediglich auf Affinität zu Säuren oder Basen. So gelingt es denn auch gar nicht selten, durch neue Reaktionen zwei azidophile Granulationen als durchaus heterogen nachzuweisen.

Man wird daher begreifen, daß nur eingehendste, die gesamten morphologischen Verhältnisse berührende Untersuchungen, wie das mit Recht Weidenreich verlangt, und außerdem biologische Studien, wie das besonders Stäubli betont, uns über den Charakter einer Zellart im Tierreich orientieren können.

Es sind daher auf diesem Gebiete viele Probleme noch durchaus nicht spruchreif. Für die Fische und Zyklostomen lauten die bisherigen Angaben auch über rein tinktorielle Verhältnisse nicht übereinstimmend, abgesehen davon, daß auf die Kernstruktur bisher noch fast nie geachtet worden ist.

Damit ist natürlich für eine Entscheidung der Frage, ob lymphatische Zellen mit 𝓛.-Kern oder myeloische mit Myeloblastenkern vorliegen, oder beide zusammen vorkommen, noch kein ausreichendes Material vorhanden. Pappenheim und Werzberg, die dieses Problem in Angriff genommen haben, finden bald die eine, bald die andere Zellart und äußern sich im monophyletischen Sinne, daß eine Zellart in verschiedener Erscheinungsform vorliege, und dies sei der 𝓛. als Urzelle; doch fände sich kein direkter Übergang von 𝓛. zu polymorphkernigen Zellen. Andererseits spricht doch der Umstand, daß schon bei niedersten Wirbeltieren in leukozytenbildenden Organen zum Teil reichlich granulierte Elemente ausgebildet werden, für die Homologisierung dieser Gewebe mit dem myeloischen im dualistischen Sinne, so daß man derartige Formationen bei Fischen nach Ciaccio als myeloische betrachten kann, ebenso das lymphoide Organ der Niere bei den Cyclostomen als myeloisches und nicht als lymphatisches.

Lymphdrüsen fehlen, wenn man in der Tierreihe zurückgeht, von den Amphibien an. Es ist dann eine 𝓛.-Bildung im Bindegewebe und nicht mehr in bestimmten Organen anzunehmen.

Wenn man freilich, wie Maximow und Weidenreich, zwischen lymphatischen und myeloischen Geweben „nicht scharf" trennt, so fällt natürlich die ganze Fragestellung dahin.

Es wäre auch denkbar, daß bei tieferstehenden Tieren eine Trennung fehlt und sich erst im Laufe der Phylogenie einstellt.

Für die L. niederer Tiere verweise ich auf die zitierte Literatur, speziell auf die Monographie von Weidenreich und die Arbeiten von Pappenheim und von Werzberg, und gebe hier nur Angaben über die L. verschiedener Laboratoriumstiere, die für experimentelle Forschungen oft benutzt werden.

Ich muß aber in voller Übereinstimmung mit Klieneberger und Carl nachdrücklich darauf hinweisen, daß es bei experimentellen Arbeiten nicht erlaubt ist, die hier gegebenen Werte als feste Größen zu verwenden, sondern daß bei den starken individuellen Schwankungen und dem verschiedenen Alter der Tiere vor jedem Versuche für jedes Tier eine bestimmte Normalkurve festgestellt wird und nur eine Reihe gleichsinniger Ausschläge verwertbar sind. Man halte sich auch sonst gegenwärtig, daß zahlreiche Fehler sich einschleichen können.

Eine Verdauungsleukozytose fehlt nach Klieneberger und Carl bei Maus, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden, Katzen und Affen.

Kaninchen: Domarus. R. 4,7—8,4. Hb. 70—120. L. 3800—13 100. Pseudoeos. 47 bis 64. Eos. 0—3,1. Ma. 6—10. 𝓛. 25—44.

Fritsch. R. s. konstant, im Mittel 5,86. Hb. 11,9 g in 100 ccm. L. durchschn. 8910. *63% 𝓛. 1% Monoz. 31%* Ps. *neutr.* 2% Eos. 2% Ma. Plasma 6,6% Eiweiß.

Gruber. L. 5—14 000 Durchschn. Pseudoeos. 37—54. Monoz. 3—12. Eos. $^1/_2$—$2^1/_2$. Ma. 2—10. ℒ. 28—44. Vereinzelte Myelozyten.

Heineke, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **58**. L. ca. 9000. Ps. 42—36. Eos. 0,3. Ma. 0,9 bis 3,0. Gr. ℒ. 18. Kl. ℒ. 38—$41^1/_2$.

Kanthak and Hardy. Ps. 20—30. Eos. 1—2. Ma. 2—5. Monoz. 2—6. ℒ. 70—80.

Klieneberger und Carl. ℒ. meist mehr als Pseudoeos. Eos. ca. 1. Monoz. wenig. Ma. 4—5.

Lindberg. Pseudoeos. 45,5. Eos. 1,5. Ma. 6,0. Monoz. 7. ℒ. 36.

Löwit. L. 10 720. Pseudoeos. 60,4. Eos. 0—0,8. Ma. 1,6—3. ℒ. 31,9. Monoz. 3.

Mezinescu. Pseudoeos. 56. Eos. 5. Ma. 3. ℒ. 36.

Pröscher. L. 9—12 000. Mittel 7—9000. Pseudoeos. 33—40. Eos. 0—0,57. Ma. 4 bis 8. ℒ. 60—65.

Tallqvist. (Mittel von 10 Tieren.) L. 8000—13 000. Pseudoeos. 45—55. Eos. $^1/_2$—3. Monoz. 20—25. ℒ. 20—25. Ma. 2—5.

Ziegler (Jena 1906, Monogr.). R. 5,0—6,0. L. 8—13 000. Ps. 30—40. Monoz. 5—10 bis 12. ℒ. 50—60. Ma. 3—5. Einige Eos.

Rhesus-Affe: Anderson und Weill. Hb. 75%. R. Mittel 4,64. L. 8288—12 640; im Mittel: N. 41. Eos. 3,7. Ma. 0,24. ℒ. + Monoz. 54. Große individuelle Schwankungen.

Krumbhaar und Musser. Hb. 73—99%. R. 5,0—7,1. L. (im Mittel) 13,375. N. 47,4. ℒ. 46,5 (3 Tiere hohe Lymphozytose). Monz. 4,9%. Eos. 0,25—3%. Ma. 0,2%.

Meerschweinchen: Burnett. Amphoph. 31—52. Eos. 10,7. Ma. 0,37. Monoz. 10. ℒ. 47,3.

Howard. Amphoph. 43—69. Eos. 2—33,6. Ma. 0—0,12. Monoz. 0,8—6,6. ℒ. 16—36.

Jolly und Acunna. Neugeb. Amphoph. 49. Eos. 1. Ma. selten. ℒ. 50. Erwachs. Amphoph. 40—45. Eos. 1. ℒ. 53.

Kanthak and Hardy. Amphoph. 62. Eos. 2—3. Ma. 0,7. Monoz. 11. ℒ. 24.

Klieneberger und Carl. Sehr variables Verhältnis zwischen ℒ. und Polym. kg. Eos. 4 bis 23. Ma. 0—$1^1/_3$. Monoz. 0—$1^1/_3$.

Kurloff (Anämie I). Amphoph. 40—50. Eos. 10. Monoz. 15—20. L. 30—35.

Löwit. Amphoph. 52,2. Eos. 3,3. Monoz. 3. ℒ. 38,5.

Mezinescu. Amphoph. 22—30. Eos. 7. Ma. 2. Monoz. 3. ℒ. 45.

Schilling (junge Tiere). Amphoph. 25—30. ℒ. 65—70. Monoz. 1—2. Ma. 1—3. Eos. 1—3.

Stäubli. Hb. 100—105. R. 4,0—5,3. Viele polychrom. und basophil punktierte R. L. 5000—27 000, beim gleichen Tiere aber ziemlich konstant (ebenso Studer). Eos. 0,5—35 (meist unter 10). Ma. nie über 2.

Hund: Biedl und Decastello. N. 75. Eos. 3,4. Ma. selten. ℒ. 21,6.

Busch und van Bergen. Neutr. 65,7. Eos. 5,3. Ma. selten. Monoz. 6,8. Kl. ℒ. 21.

Goodall and Paton (fastende Tiere). N. 51—65,7. Eos. 1,3—3,1. ℒ. 32,2—46,2.

Klieneberger und Carl. N. 60—70. Eos. 4—11. Ma. 0. Monoz. wenig. ℒ. 20—28.

Kuhl. R. 6,59. Hb. 15,8 g. L. 12 600. N. 57. Eos. 10. Mono. 8. ℒ. 25. Eiw. 7,2.

Löwit. N. 78,9. Monoz. 0,7. ℒ. 21,4.

Muser. Im Mittel Hb. 98%. R. 5,97. N. 66,6. Eos. 5. Ma. selten. ℒ. 22,1. Monoz. 6,8.

Reckzeh. R. 4,039—9,0. Mittel 6,0—8,0. Hb. im Mittel 110. L. 6600—15 800. N. 70 bis 80. Eos. 5. Monoz. $2^1/_2$—8. ℒ. $11^1/_2$—20. Ma. 0.

Tallqvist. N. 70—80. Eos. 4—8. Monoz. 10—15. ℒ. 5—10. Ma. 0,5.

Hühner und Tauben s. Fritsch.

Pferde: Kuhl. R. 6,94. Hb. 12,4 g. L. 10 300. N. 54. Eos. 4. Monoz. 4. ℒ. 38. Eiw. 7,8.

Rinder: Kuhl. R. 5,72. Hb. 10,8 g. L. 7900. N. 21. Eos. 5. Monoz. 10. ℒ. 64. Eiw. 7,6 %.

Wichtig ist endlich noch das Verhalten der Organe bei erwachsenen Tieren. Bei den meisten Säugetieren ist die Milzpulpa typisch myeloisch durch die reichliche Zahl von Myelozyten und durch Erythropoese, so beim Kaninchen (Dominici, Pardi), bei der Maus (A. Wolff, Aschheim), beim erwachsenen Beuteltier (Pappenheim).

Die Lymphknoten scheinen noch nicht eingehender geprüft zu sein. Schwarz beschreibt für das Kaninchen perivaskulär gelagerte amphophile Myelozyten.

Literatur über vergleichende Anatomie und Histologie der Leukozyten und der Leukopoese.

Anderson u. *Weill*, Journ. of med. research 1915 (Rhesus). — Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. — Ascoli, Arch. f. mikr. Anat. **53** (Petromyzon). — Beard, Anat. Anz. 1900 (ℒ. aus Thymus). — Benacchio, Fol. haematol. **11**, 253. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch; Granula, Gewebe. — Biedault, Arch. de méd. exp. 1904. — Biedl u. Decastello, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**. — Bittner, Fol. haematol. A. **15**, 239. 1913 (Kaninchen). — Bizzozero u. Torre, Virchows Arch. f.

pathol. Anat. u. Physiol. **95** (Gewebe). — Blumenthal, Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles **2**. 1904 (Organ- u. Zellstudien). — Brinkerhoff u. Tyzzer, Journ. of med. research **7**. 1902 (Kaninchen). — Bryce, Transact. of the roy. soc. Edinburgh **41**. 1904 (Lepidosira. Gewebe u. Zellen); Brit. med. journ. 1904; Journ. of anat. a. physiol. 1906. — Burnett, Ithaca 1908 (Haustiere); Journ. of med. research **10**. — Busch u. v. Bergen, Journ. of med. research **10**. 1902. — Ciaccio, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1906, S. 77 (Fische) (Niere. Myeloides Gewebe). — Cuénot, Cpt. rend. de l'acad. des sciences 1903 (Decapoden). — Cullen, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1903 (L. der Vögel). — Dantschakoff, Anat. Hefte **37**. 1908 (Vögel); Anat. rec. **10**, 483. 1916. — Dekhuyzen, Anat. Anz. 1892 (Amphibien). — v. Domarus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 319. 1909 (Kaninchen). — Dominici, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1900 (Kaninchen. Struktur d. Organe). — Drzewina, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1904 u. Arch. de zool. exp. et gén. **33**. 1905 (große Verbreitung d. myeloiden Gewebes bei Fischen); Arch. of anat. micr. **13**, 319. 1911 (Fische). — Durroux, Inaug.-Diss. Bordeaux 1908 (Pferd. Physiol. Schwankungen bei Nahrung, Arbeit). — Ehrlich, Die Anämie. I. Aufl. (Granula). — Ferrata, Fol. haematol. **8**, 393 (Meerschweinchen). — Flu u. Pappenheim, Fol. haematol. A. **13**, 75 (Kurloffk.). — Freidsohn, Arch. f. mikr. Anat. **75**. 1910 (Amphibien). — Friedberger u. Fühner, Klinische Untersuchungsmethode für Tierärzte 1901 (Pferd). — Fritsch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**, 78. 1920. — Funke, Monatshefte f. prakt. Tierärzte 1901 (Pferd). — Furno, Fol. haematol. A. **11**, 219. — Gasse, Monatshefte f. prakt. Tierheilk. **19**. 1907 (Pferd). — Ghika, Inaug.-Diss. Paris 1901 (Thymus). — Goodall, Journ. of physiol. 1905 (Thymus); Journ. of pathol. a. bacteriol. **14**. 1909 (L. der Haustiere). — Grosso, Fol. haematol. A. **14**, 13. 1912. — Gruber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58** (Kaninchen). — Grünberg, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163**. 1901 (Vögel, Reptilien, Amphibien). — Gütig, Arch. f. mikr. Anat. **70**. 1907 (Schwein). — Hamar, Anat. Anz. **27**. 1905 (Thymus). — Hirschfeld, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **149**. 1897 (Granula bei Tieren). — Hanna Hirschfeld-Kassmann, Inaug.-Diss. Berlin 1908 (verschiedene Haustiere). — Hayem, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1899 (L. beim Pferd). — Hesse, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167** (Kaninchen). — Howard, Journ. of med. research **17**. 1907. — Jolly et Acunna, Arch. of anat. micr. **7**. 1905. — Jolly et Vallée, Cpt. rend. de la soc. de biol. 3. XI. 1906. (Katze, Eos.). — Kanthak a. Hardy, Journ. of physiol. **17**. 1894. — Kardos, Fol. haematol. A. **11**, 271. — Kasarinoff, Fol. haematol. A. **10** (Vögel). — Klieneberger u. Carl, Zentralbl. f. inn. Med. 1910, Nr. 24. Blutmorphologie der Laboratoriumstiere Ambr. Barth. 1911. — Krumbhaar u. Musser, Journ. of med. research **42**, 105. 1921. — Kuhl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 263. 1919. — Lang, Jenenser Zeitschr. f. Naturwissensch. **38**. 1903 (Anneliden). — Levaditi, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180** (Affe). — Lindberg, Fol. haematol. A. **9**, 64 (Kaninchen. Alterskurve). — Löwenthal, Journ. de l'anat. et physiol. 1909. — Löwit, Fol. haematol. **4**, 473. — Marloff, Inaug.-Diss. Gießen 1919; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **175**. — Masslow, Arch. f. mikr. Anat. **51**. — Meinertz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168**. 1902 (Granula). — Meyer, Zeitschr. f. Tiermed. **10**. 1906; Inaug.-Diss. Zürich 1905 (Pferd). — Mezinescu, Arch. de méd. exp. **14**. 1902. — Muser u. Krumbhaar, Fol. haematol. A. **18**, 576. 1914 (Hund). — Nakano, Fol. haematol. A. **14**, 43. 1912 (Kurloffk.). — Neumann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143** (Frosch). — Niegolewski, Inaug.-Diss. München 1894 (Granula bei Tieren). — Nusbaum u. Prymak, Anat. Anz. 1901 (Thymus. Knorpelfische). — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **145** (Granula), **151** (Gewebe), **157**; Fol. haematol. **8**, 504 (vgl. L.-Morphologie); **12**, 451; **17**, 183. 1913 (Kurloffk.). — Pappenheim u. Ferrata, Fol. haematol. A. **10**, 78 (Meerschweinchen). — Pröscher, Fol. haematol. **7**, 107 (Kaninchen). — Rawitz, Arch. f. mikr. Anat. 1899, S. 54, 56 (Fische). — Sabrazès, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1908 (Pferd). — Sabrazès et Laffon, Fol. haematol. **6**, 3 (Eos. und Ma. bei Tieren). — Sabrazès et Muratet, Fol.haematol. **6**, 171 (Axolotl.). — Sabrazès Muratet et Durroux, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1908; Fol. haematol. **6**, 187; **9**, 6 (Pferd). — Schilling, Fol. haematol. **7**, 225, 435; **13**, 215. 1912; **17**, 442. 1914 (Meerschweinchen. Kurloffk.). — Scholz, Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I **65**, 189. 1912 (Rind, Kaninchen, Meerschweinchen). — Schulhof, Fol. haematol. A. **17**, 171. 1913 u. **17**, 447. 1914 (Kurloffk.). — Schulz, Inaug.-Diss. Tübingen 1905 (Wiederkäuer). — Schwarz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179** (Kaninchen. Netz). — Stäubli, Trichinosis. Wiesbaden 1909 u. Eosinophilie Volk. Grünberg, Heft 543; Dtsch.Arch. f. klin. Med. **85**. — Stockard Americ. journ. of anat. **8**. 1915. — Studer, Inaug.-Diss. Zürich 1903. — Tallqvist u. v. Willebrand, Skand. Arch. f. Physiol. 1899 (Kaninchen). — Wallgren, Fol. haematol. 8, 307. — Walter, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **123** (Pferd). — Weidenreich, S. 258. — Werzberg, Fol. haematol. A. XI. 1. 1911. — Wiendick, Vet. Inaug.-Diss. Berlin 1907 (Pferd). — Zietschmann, Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **22**. 1905.

Pathologische Leukopoese der Organe. Myeloische Metaplasie.

Zu den eigenartigsten Erscheinungen in der Pathologie gehört die Erfahrung, daß Organe, wie Leber, Milz, Lymphknoten, die embryonal myeloische Zellen gebildet haben, diese Tätigkeit im großen Umfang unter dem Einfluß von Krankheiten wieder aufnehmen können.

Zwar zeigt eine eingehende Untersuchung, daß diese myeloische Metaplasie mit ihrer Bildung von Myelozyten und Erythroblasten im Bindegewebe des ganzen Körpers weitverbreitet sein kann (genau wie beim Embryo); aber es ist doch Tatsache, daß einzelne Organe, wie vor allem die Milz, zuerst und außerordentlich leicht und intensiv der myeloischen Metaplasie verfallen.

Diese Umwandlung, zuerst von Dominici in den Organen und in der Umgebung der Gefäße entdeckt, erscheint wie ein morphologischer und funktioneller Atavismus; denn es ist zweifellos, daß hier die entstandenen Zellen auch ins Blut übergehen können und damit Funktionen übernehmen.

Lange Zeit ist über das Vorkommen und die Genese der myeloischen Metaplasie gekämpft worden; heute sind die Anschauungen übereinstimmend und das häufige Vorkommen unbestritten; freilich gehört zu dem Nachweis eine eingehende histologische Untersuchung mit moderner Schnittfärbung.

Wenn man z. B. wie Japha und Fränkel auf Lymphdrüsenabstrichen bei Scharlach einige Myelozyten findet, so ist das ohne jede Beweiskraft, weil bei Scharlach in jedem Kubikmillimeter Blut Hunderte dieser Zellen anwesend sein können. Die feinere Histologie erst kann dieses Problem lösen, indem sie ganze Komplexe von myeloischem Gewebe an abnormer Stelle demonstriert. Abstrichpräparate sind nur dann beweisend, wenn z. B. reichlich Myelozyten und Vorstufen derselben, evtl. auch kernhaltige Rote, getroffen werden, diese Zellen aber im Blute gefehlt haben oder doch sehr spärlich gewesen waren.

Von besonderem Interesse ist der Ort der neuen Zellformationen, der genau wieder den embryonalen Verhältnissen entspricht; auch die Anordnung und Zusammensetzung in bezug auf die einzelnen Zellarten ist dieselbe.

Über die *myeloische Umwandlung der Milz* ist die Zahl der Beobachtungen sehr groß. Bereits ist auch die Annahme einiger Autoren erwähnt worden, daß die menschliche Milz schon normal einige Myelozyten enthalte (v. Ebner, Sternberg, Kurpjuweit, Weidenreich). Für einige Säugetiere ist dies auch nachgewiesen, so für die Maus (Aschheim, Wolff), für das Beuteltier (Pappenheim), das neugeborene Meerschweinchen (Dominici), normales Kaninchen (Dominici, Banti und eigene Beobachtung).

Die myeloische Umwandlung der Pulpa kann eintreten im Verlauf von

1. Infektionskrankheiten wie kongenitale Lues (eigene Beobachtung, Kimla), Pneumonie (Uskoff), Skarlatina (Klein), Diphtherie (Simon), Variola (Weil), Erysipel (Wolff). Bei den verschiedensten Infektionskrankheiten haben Sternberg und Kurpjuweit dasselbe beschrieben.

Experimentell kann die Metaplasie bei Tieren durch Infektion und Intoxikation oft leicht erzielt werden (Dominici, Bezançon et Labbé, Nattan-Larier, Hertz, besonders wenn noch Anämie geschaffen wird.

2. Auch bei schweren Anämien des Menschen (Wolff, Hirschfeld, Kurpjuweit, Naegeli, Sorochowitsch, Erich Meyer und Heineke, Swart, Kerschensteiner), wie experimentell bei Tieren (Dominici, Heinz, Bezançon et Labbé, Ribadeau-Dumas [Bleianämie], Erich Meyer und Heineke) ist dieselbe Veränderung konstatiert.

Insbesondere ist das starke Auftreten der myeloischen Metaplasie bei schweren experimentellen Blutgiftanämien festgestellt (Meyer und Heineke, Domarus, Morris, Blumenthal und Morawitz, Masing, Itami, Isaac und Möckel [Saponin], Hertz).

Bei Aderlaßanämien vermißte Itami das Auftreten (fehlendes Bildungsmaterial); doch konnte Skornjakoff zeigen, daß beim Einschieben von Erholungspausen die Metaplasie erzielt wird.

Bei perniziösen Anämien fanden Meyer und Heineke die Umwandlung, Sternberg aber gering ausgesprochen, Schatiloff unter meiner Leitung stets, aber recht schwach ausgeprägt.

Ganz intensiv ist aber, sicherlich wegen der bessern Reaktionsfähigkeit des jugendlichen Individuums, die myeloische Metaplasie bei kongenitaler Wassersucht (Lutz, Loth, W. Fischer) und bei Kinderanämien (Naegeli,

Sorochowitsch, Furrer, Graetz, Koch, Scott und Telling) und erreicht hier in eig. Beob. Grade, die von leukämischen Veränderungen kaum zu trennen sind.

Bei Tumoren mit starker Anämie berichten Rubinstein und Micheli über positive Befunde.

3. Regelmäßig dürften sie gefunden werden, wenn maligne Tumoren im Knochenmark wuchern (Karzinom: Kast, Frese, Kurpjuweit, Askanazy, Micheli; Lymphomatosen: Hirschfeld, Fol. haematol. 1906 als Kombination lymphatischer und myeloischer Leukämie), ebenso

4. bei Osteosklerose (Nauwerk und Moritz, Donhauser, Assmann, Askanazy), endlich ist sie

5. sogar bei Plethora vera (Hirschfeld, Hutchinson und Miller, Rencki) beobachtet.

Maximow erwähnt myeloische Umwandlung bei der Einheilung eines aseptischen Fremdkörpers in der Milz, während in den Lymphknoten der Versuch negativ ausfällt.

Ganz besonders wichtig ist der Nachweis von Ziegler, daß auf

6. Röntgenstrahlen die Milzzellen zugrunde gehen und myeloisches Gewebe auftritt, das erst später von den allmählich wieder entstehenden Follikeln zurückgedrängt wird.

Von höchster Bedeutung ist die Tatsache, daß es niemals die Follikel oder Keimzentren sind, welche umgewandelt werden. Der „große ℒ." als Stammzelle galt den Unitariern als dasjenige Gebilde, welches diese Weiterentwickung durchmachen könne. Mit Triumph wurde daher stets auf diese Metaplasie in lymphatischen Organen hingewiesen, und sie als das stärkste Argument gegen die dualistische Lehre verwertet. Grausam ist die Enttäuschung. Nur die Pulpa, die ja auch embryonal allein myeloische Formationen besitzt, macht die Metaplasie durch. Ja noch mehr. Durch das neue myeloische Gewebe werden die Malpighischen Körperchen vom Rande her erdrückt und zum vollständigen Untergang geführt (Erich Meyer und Heineke, Naegeli, Kerschensteiner, Swart usw.). Ich wüßte keine Tatsache, die mit dieser Kraft für den Unterschied, ja für die Feindschaft zwischen myeloischen und lymphatischem Gewebe spricht!

Gegenüber diesen histologisch klaren Bildern müssen sich die Anhänger der monophyletischen Lehre von der Indifferenz und unbegrenzten Entwicklungsmöglichkeit der ℒ. auf eine Reihe von Hypothesen berufen.

Maximow sagt selbst, daß die Malpighischen Follikel unverändert bleiben, und das scheine für Dualismus zu sprechen; aber er denkt, in den Follikeln herrschen besondere Bedingungen, und es seien die ℒ. noch zu jung; es müsse eine gewisse Zeit verstreichen, bis die Umwandlung möglich sei. Er muß aber selbst gestehen, daß „das alles indirekte, vielleicht zweifelhafte Beweise für die Gleichwertigkeit der ℒ." seien.

Pappenheim anerkannte die Bedeutung der Befunde und war bereit, einen funktionellen Dualismus anzunehmen. Er meinte aber auch, die Follikel-ℒ. seien eben einseitig differenziert und ständen unter besonderen Bedingungen. Später hat er aber doch auch morphologisch den Dualismus anerkannt.

Weidenreich stellt, freilich ohne alle eigene Erfahrungen über pathologische myeloische Metaplasie, die Hypothese auf, es wandeln sich die Follikel allmählich vom Rande her in Myelozyten um, so daß dadurch die Verkleinerung entstehe; es sei nicht gesagt, daß die Umwandlung im Innern des Follikels zu erfolgen habe.

Hierzu ist freilich zu sagen, daß die Anhänger des Unitarismus früher immer die Metaplasie der Keimzentrumszellen, und zwar als ganz selbstverständlich und „natürlich" behauptet hatten.

Demgegenüber zeigt die Histologie das lange Zeit völlige Passivbleiben der Follikel. Micheli fand die Malpighischen Follikel sogar vergrößert und mit Keimzentren. Erich Meyer konstatiert, daß mitunter die Follikel spät, Hirschfeld, erst relativ spät, erdrückt werden. Ich verfüge über gleiche Erfahrungen. Bei leukämischen Affektionen, selbst bei der Mischleukämie von Herz, wird die Trennung ganz allgemein als eine scharfe (so auch von Marchand) bezeichnet. Ich sah sogar starke Verbreiterungen und in den verbreiterten ℒ.-Zonen nie einen Myelozyten.

Ich bin daher nicht geneigt, gegenüber so klaren histologischen Bildern den angeführten Hypothesen und bloßen Vermutungen irgendeinen Wert

beizulegen, und Ziegler bemerkt sehr richtig, daß die Umwandlung in der Milz unter Röntgenstrahlen ja in eine Zeit falle, zu der der lymphatische Apparat völlig darniederliegt und tagelang jede Regeneration ausbleibt.

In den *Lymphknoten* geht myeloische Metaplasie unter denselben Bedingungen vor sich, bei Infektionen (Hirschfeld), Variola (Weil), Lues (Schridde), bei experimentellen Infektionen der Tiere (Dominici), bei Anämien (Hirschfeld, Naegeli, Sorochowitsch, Kurpjuweit, R. Meyer, Fischer, Furrer, Schatiloff, Ziegler, Swart), bei Osteosklerose (Nauwerk und Moritz), bei Knochenmarkskarzinom (Kurpjuweit), ohne ersichtliche Ursache einmal in den Axillardrüsen (Aschoff), sehr häufig bei myeloischer Leukämie, einmal bei Venenthrombose (Koller).

Der Ort der Metaplasie liegt hier in der Marksubstanz, im engsten Anschluß an Gefäße. Oft ist das myeloische Gewebe scharf vom lymphatischen abgegrenzt. Auch hier fehlt jede Beziehung zu den Follikel-$\mathfrak{L}$. und führt schließlich die Wucherung zur Erdrückung der Follikel, nie zu ihrer Umwandlung.

Die Umwandlung in den Lymphknoten ist, von Leukämie abgesehen, fast immer gering und viel seltener anzutreffen als diejenige der Milz.

Meyer-Heineke verzeichnen sie bei schweren Anämien nur einmal unter 6 Fällen, Schatiloff und ich nur einmal in 4 Fällen.

In der *Leber* ist myeloische Metaplasie nachgewiesen, gleichfalls bei Infektionen (besonders kongenitaler Lues: Hecker, Erdmann, Kimla, Schridde, eig. Beob., bei experimenteller Infektion: Nattan-Larier), bei Kinderkrankheiten (Swart, Nattan-Larier), bei schweren Anämien (Naegeli, Furrer, Lehndorff, Askanazy), besonders stark bei Anaemia pseudoleuk. infant.; bei experimentellen Anämien: Meyer-Heineke, Morris, Itami; bei Osteosklerose und Karzinom des Knochenmarkes (Askanazy, Kurpjuweit, Nauwerk, Moritz, eig. Fall), bei kongenitaler Wassersucht (W. Fischer, Lutz, Schridde, Loth), enorm stark bei myeloischer Leukämie in allen Fällen.

Der Sitz der Umwandlung in der Leber ist vor allem das Gebiet der Leberkapillaren, die stark erweitert und ausgebuchtet werden und völlig den embryonalen Verhältnissen wieder gleichen. Das periportale Gewebe ist, von Leukämie abgesehen, fast stets nur gering beteiligt, häufig überhaupt intakt gelassen (Skornjakoff, Furrer-Naegeli). Bei den Blutgiftanämien schreibt Morris, die Leber sei nur gelegentlich, Itami, sie sei spät beteiligt. Bei perniziöser Anämie trafen Schatiloff und ich die Leberveränderung nie, Meyer-Heineke dreimal von 6 Fällen, die aber atypisch verliefen.

In dem *Thymus* haben Schridde bei Lues, Ghika unter pathologischen Verhältnissen, nie normal, in der *Niere* Schridde und Swart bei Lues, letzterer auch bei Kinderanämien und einem Neugeborenen, dessen Mutter an Sepsis gelitten, dieselben myeloischen Herde gesehen, im Nierenbecken bei Anämie W. Schultze, bei Fleckfieber Aschoff, bei Rachitis Tanaka, und alles spricht dafür, daß schließlich *an allen möglichen Orten perivaskuläre Myelozytenlager* auftauchen können, so bei kongenitaler Lues in einer eig. Beob. Es entspricht dies eben jenem bei niederen Tieren und jüngsten menschlichen Embryonen konstatierten Befunde, daß myeloisches Gewebe nicht auf Organe lokalisiert zu sein braucht.

Der Zweck der myeloischen Metaplasie ist klar. Sobald durch schwere Infektion, hochgradige Anämie, Osteosklerose, maligne Tumoren das Knochenmark in seiner Funktion gelähmt ist, treten kompensatorisch die extramedullären Bildungen auf. Sie entstehen aber auch bei jeder pathologischen, wie uns

vorläufig erscheint, primären Wucherung des myeloischen Gewebes, z. B. bei Myelosen und Polyzythämie.

Natürlich kann in sehr schweren Fällen trotz stärkster Knochenmarksschädigung die myeloische Metaplasie fehlen, weil jede Regeneration darniederliegt. Dies ist durch die Aderlaßanämien (Skornjakoff) bewiesen, bei denen die myeloischen Formationen nur dann auftreten, wenn Erholungspausen eingeschaltet werden.

Alle Forscher, mit Ausnahme von Ziegler, der an der Einschleppung der Zellen vom Knochenmark aus festhält, vertreten heute die *autochthone Genese* der myeloischen Metaplasie. Folgende Gründe sind dafür beweisend:

1. Das Vorhandensein von viel unreifen Zellen und Vorstufen (auch Erythroblasten) sowie vieler Mitosen (Domarus).

2. Die überraschende Ähnlichkeit des histologischen Bildes und der Lokalisation mit embryonalen Verhältnissen, z. B. in der Leber.

3. Das Blut bietet in vielen Fällen gar keine Normoblasten und Myelozyten, so in jenen Beobachtungen von Pseudobanti von Hirschfeld, obwohl enorme Milztumoren aus rein myeloischem Gewebe vorlagen. Domarus traf in der myeloischen Leber 14,8% Normoblasten und 2,2% im Blut und ein andermal 25% in der Leber und keine im Blute.

4. Das herdweise Auftreten von Myelozyten, mitunter bei Fehlen im Blut.

5. Das Vorkommen bei total verödetem Knochenmark (auf Saponin bei Isaac und Möckel) und bei Leukämien mit Fettmark in den Röhrenknochen (s. Leukämie).

Die Unitarier halten an der Ableitung der Zellkomplexe von gewöhnlichen *L.* an Ort und Stelle, oder von emigrierten *L.* fest (Maximow, der aber selbst seine Beweisführung als zweifelhaft erklären muß, Weidenreich). Dies war auch die ursprüngliche Annahme von Dominici und Pappenheim gewesen und von Hirschfeld (noch 1906), der aber jetzt selbst (Fol. haematol. **10**, 68) die adventitielle Genese wie alle Anhänger der dualistischen Lehre vertritt.

Tatsächlich sieht man die Formationen zuerst und am stärksten im Anschluß an Gefäße, so (eig. Beob.) sogar im Fettgewebe. In der Leber ist die periportale Bildung, wenn vorhanden, stets streifenförmig.

Es muß daher indifferenten Bindegewebszellen in der Begleitung der Gefäße unter bestimmten, hochgradig pathologischen Bedingungen die Fähigkeit zugeschrieben werden, myeloisches Gewebe postembryonal zu bilden, wie solches ja auch embryonal im Anschluß an die Gefäße und im indifferenten embryonalen Bindegewebe auftritt.

In gleicher Weise müssen wir eine physiologische myeloische extramedulläre Bildung zulassen bei Verkalkungen der Kehlkopfknorpel, der Falx cerebri, der Aorta (Bunting), dann bei zahlreichen pathologischen Verkalkungen (M. B. Schmidt und seine Schüler Freudenstein und Wydler (Venensteine).

Für solche Fälle hatte einst Neumann eine Umwandlung von *L.* in Normoblasten, im Gegensatz zu seiner sonstigen scharfen Trennung dieser Zellen zugelassen, aber doch schon die Möglichkeit erwähnt, daß neues Markgewebe aus den die eindringenden Blutgefäße begleitenden Zellen entstehe.

Für adventitielle Bildung tritt „mit Wahrscheinlichkeit“ (angesichts der schwierigen Deutung aus histologischen Bildern) M. B. Schmidt und seine Schule ein; Maximow dagegen nimmt eine Neubildung aus emigrierten Blut-*L.* an. Sacerdotti und Frattin hatten gezeigt, daß durch Unterbindung der Nierengefäße die Niere nekrotisch wird, verkalkt, und daß dann Markgewebe entsteht. Maximow untersuchte dieses Objekt und schildert, daß zuerst intrakapillär *L.* sich ansammeln und dann austreten, um myeloisches Gewebe zu bilden. Daß derartige genetische Ableitungen aber sehr schwierig sind und der Deutung viel Spielraum lassen, ist klar. Maximow (Fol. haematol. **8**, 132) drückt sich denn auch vorsichtig aus und schreibt: „vielleicht auf Kosten der Blut-*L.* oder Bindegewebszellen, *nicht auf Kosten latenter* Myeloblasten oder problematischer wuchernder

Adventitiazellen". Trotz dieses „vielleicht" kommt er dann aber zuletzt zu ganz apodiktischer Ableitung aus Blut-ℒ.

Hier liegt indessen nur ein Spezialfall myeloischer Bildung bei Verkalkungen vor, und wir haben oben gesehen, daß M. B. Schmidt beim Studium dieser Fragen an zahlreichen Beispielen zu andern Schlüssen kommt und sich vorsichtiger ausdrückt. Er erwähnt nie ℒ.-Ansammlungen in Kapillaren und nie ℒ.-Austritt, und sieht nichts von ℒ.-Umwandlung in Myelozyten. Die Dualisten müssen daher diese Maximowsche Deutung ablehnen.

Viel weniger beachtet ist das *Auftreten lymphatischer Bildungen* unter dem Einfluß von Infektionen und Anämien. Das hat seinen guten Grund darin, daß das lymphatische Gewebe als das ontogenetisch später auftretende nicht auf ein Organ im postembryonalen Leben reduziert ist, sondern fast ubiquitär (Ribbertsche Lymphknötchen!) getroffen wird und daher sehr leicht lokal reagiert. Von einem postfötalen Wiederaufwachen kann man daher gar nicht reden. So gibt es keine embryonalen Vorstadien der bei Typhus, Scharlach usw. bekannten interazinösen rundlichen Lymphome oder der bei Sepsis vorkommenden Follikelvergrößerungen mit Keimzentren, oder der bei lymphatischer Leukämie häufigen Lymphome in den Nieren, im Herzmuskel und im Knochenmark. Einzig beim Thymus könnte man von Wiedererwachen sprechen, wenn die ℒ.-Natur der kleinen Thymuszellen sicher wäre. In der Tat wird der Thymus bei lymphatischer, nie bei myeloischer Hyperplasie (Leukämie und Lymphomatosen) groß und mächtig. Gleichwohl ist die Parallele doch wohl nur scheinbar. Das Fettgewebe des Thymusrestes enthält kleine ℒ.-Herde; diese sind es, die wuchern. Mithin existiert beim lymphatischen Gewebe kein eigentliches Wiedererwachen, keine Metaplasie, sondern nur eine Hyperplasie.

Myeloische Metaplasie. Literaturverzeichnis s. S. 132.

Die vitalen Phänomene und die Funktionen der Leukozyten.

Zu den bekanntesten Lebenserscheinungen der weißen Blutkörperchen gehören die amöboiden Bewegungen, die man auf geheiztem Objekttisch für die N. und Eos. demonstrieren kann. Infolge dieser Lokomobilität vermögen die L. Ortsveränderungen vorzunehmen, Fremdkörper mit ausgestreckten Pseudopodien zu umschließen und in ihren Leib aufzunehmen. Endlich ist ihr Ausschlüpfen aus der Gefäßbahn, Emigration, nur als Ausfluß ihrer selbständigen Bewegungsmöglichkeit zu verstehen.

Den ℒ. ist früher amöboide Bewegung abgestritten worden, besonders von Ehrlich, nach dessen Auffassung sie rein passiv vom Blute mitgeschleppt werden. In neuerer Zeit treten aber alle Autoren auch für die amöboide Bewegungsfreiheit der ℒ. ein (Baumgarten, Ranvier, Jolly, Wolff, Hirschfeld, Schridde, Marchand), die aber immerhin unbestrittenerweise weit weniger erheblich ist als diejenige der N. Deshalb zögerten selbst diejenigen, die den ℒ. die Ortsbewegung nicht abstritten, ihnen auch die Emigrationskraft zuzusprechen. Alle Autoren treten heute aber auch für diese letztere Möglichkeit ein und beschreiben auch Einwanderung der außerhalb der Blutbahn im Bindegewebe entstandenen histioiden ℒ. in den Kreislauf (z. B. Schridde). Als beweisendes Argument dient die direkte, leicht anzustellende Beobachtung des Durchtrittes (Cohnheimscher Versuch) bei den N. Für die ℒ. ist man aber darauf angewiesen, diese Zellen in Schnittpräparaten in der Gefäßwand steckend zu überraschen oder ihre Anwesenheit an Orten festzustellen, wo von einer histiogenen Neubildung nichts bemerkt werden kann, wie z. B. in der entzündeten Tube (Schridde).

Bei der Emigration der N. und der Lokomobilität muß die Zelle sich oft außerordentlich dem gegebenen Raume anpassen. Da müssen Leukozyt und Kern in der Form verändert werden. Es resultieren daraus aber niemals jene spezifischen, durch Kernalterung bedingten Nukleusformen, sondern nur Modifikationen der Form, nicht der Kernstruktur.

Zu den vitalen Phänomenen gehören leichte tinktorielle Variationen der Zellgranula; aber niemals werden durch die Lebensprozesse etwa neutrophile Granulationen in eos. umgewandelt, wie früher behauptet worden ist.

Als Ausdruck der Lebenserscheinungen könnte man auch die Abgabe der Granula in den Geweben auffassen; doch fehlen einwandfreie Beobachtungen; so sind jene Höfe um die Ma., die von vielen Beobachtern beschrieben und als Diffusion der Granula ins Gewebe gedeutet worden sind, zweifellose Artefakte, geschaffen durch die Wasserlöslichkeit der Ma.-Granula.

Von den Funktionen der Leukozyten ist

I. die *Phagozytose* seit Metschnikoff sehr bekannt. Die verschiedensten Gebilde vermögen die L. aufzunehmen; aber auch hier bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen den einzelnen Zellarten.

Die N. sind Mikrophagen und nehmen die Bakterien der akuten Infektionen in sich auf (Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, im Sputum auch Tuberkelbazillen); dagegen ist Mikrophagie der kleinen *L.* und Ma. völlig unbekannt und wird von den Eos. überaus selten berichtet. Bei Monoz. kann man als Seltenheit Mikrophagie beobachten (siehe Taf. IX, Zelle 6). häufiger aber Makrophagie als Aufnahme von Plasmodien, Pigment, Melanin, Detritus, medikamentöse Stoffe, endlich absterbende R. und L.

Bei perniziöser Anämie sah ich mehrfach im strömenden Blute Erythrozyten von Monoz. aufgenommen. Starke Makrophagie der R. beobachtete Stäubli bei Trichinosis der Ratte.

Bei einem Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie, der an Streptokokkensepsis akut zugrunde ging, erlebte ich die interessante Erscheinung, daß vor dem Tode sehr reichlich Makrophagen mit ganzen Streptokokkenketten im Blute erschienen, ganz besonders in der Agonie. Hier traf ich unter vielen Tausenden von Blutzellen auch nicht eine einzige N., so daß wohl hier die Makrophagen vikariierend für die fehlenden N. eingetreten waren. Das Auftreten der Makrophagen im zirkulierenden Blute bedeutet hier eine agonale Insuffizienz hämopoetischer Organe, die darin besteht, daß auch Zellen ins Blut gelangen, die niemals sonst zirkulieren. Mikrophagie leukämischer *L.* hat auch Erb beschrieben.

Die Leukozyten schleppen all dies Material in die hämopoetischen Organe, besonders in Milz und Lymphknoten, und halten es vom Blute fern.

II. Die *fermentative Tätigkeit* ist wohl die wichtigste Funktion der L. und äußert sich unter den verschiedensten Bedingungen:

a) Die *antitoxische* Funktion beruht nach Buchner, Bordet, Ehrlich und Morgenstern usw. auf Fermentwirkung und ist wohl die weitaus bedeutendste Abwehr des Organismus gegen alle erdenkbaren Toxine. Diese biologische Reaktion wurde bald als die ungleich wichtigere Funktion erkannt, nachdem man anfänglich die Phagozytose in ihrer Bedeutung überschätzt hatte. Wahrscheinlich gehen aber beide Prozesse nebeneinander vor sich und es kann die Phagozytose nach Bordet bei hochvirulenten Bakterien nie erfolgen. Nach den Untersuchungen von Wassermann, R. Pfeiffer und Marx, Wassermann und Takaki usw. ist das Knochenmark der Ort der Entstehung bakterizider Substanzen, die daher wohl zweifellos von den Knochenmarkabkömmlingen an den Ort ihrer Wirksamkeit gebracht werden. Auch in bezug auf die antitoxische und bakterizide Tätigkeit sind die verschiedenen L. völlig differente Gebilde. Bei den akuten Infektionskrankheiten nehmen die N. den Kampf gegen Kokken und Bazillen auf. Sie sind im Blute und im Gewebe die Schutzwehr des Organismus. Bei chronischen Affektionen aber und bei Prozessen von geringerer Virulenz[1]) treffen wir die *L.*, so schon in älteren Exsudaten, wo ihre Zahl immer mehr über die N. dominiert; dann

[1]) Statt Grad der Virulenz ist nach Lossen die Intensität des Reizes noch maßgebender.

aber gibt es auch primäre lymphozytäre Reaktion bei Prozessen, deren Virulenz offenbar gering ist, besonders bei Tuberkulose. Bei den zytologischen Untersuchungen der Exsudate und Transsudate, die ja heute eine erhebliche Wichtigkeit erlangt haben, wird man also N. bei starker und 𝓛. bei geringerer Virulenz oder Reizwirkung zu erwarten haben und ist mithin nicht die Akuität oder Chronizität die eigentliche Ursache des verschiedenen Zellbefundes.

Die lymphozytäre Reaktion ist besonders bei der Tuberkulose anzutreffen. Bartel sah kleine 𝓛.-Haufen die Tuberkelbazillen vernichten, und Orth erkannte die Zellen der käsigen Pneumonie und der tuberkulösen Meningitis als 𝓛.

Anders wiederum verhalten sich die Eos., die um tierische Parasiten herum und um Karzinomknoten große Ansammlungen bilden und nach S. 153 beim Abbau körperfremden Eiweißes die Hauptrolle spielen.

Auch den Ma. darf wohl sicher eine bestimmte und gleichfalls verschiedene Funktion zugeschrieben werden (s. S. 163). Nach Fahr erscheinen sie bei der Ratte nur bei Mikroben und Toxinen, denen gegenüber das Tier immun ist.

b) Leukozyten enthalten *oxydierende* Fermente (Portier, Brandenburg, Erich Meyer). Deshalb gibt Blut bei über 20 000 N. positive Guajak- und Phenolphthaleinreaktion durch Oxydation der Guajakonsäure zu Guajakblau und des Phenolphthalins in alkalischer Lösung zu Phenolphthalein. Die typische Fermentwirkung hat zuerst Erich Meyer erkannt und bewiesen. Die 𝓛. geben die Reaktion nie.

Die Angaben von Klein sind von Erich Meyer zurückgewiesen. Alle Zellen des lymphatischen Systems und 𝓛. alter Exsudate zeigen nie positive Reaktion, nur die reifen Abkömmlinge des myeloischen Gewebes. Myeloblasten geben die Reaktion meist, aber nicht bei Oxydasenschwund (S. 171).

Neben oxydierendem Ferment ist stets auch Antiferment vorhanden; denn wenn man der L.-Lösung neue Blutmengen zugibt, so tritt die Reaktion doch nicht auf, sofern nicht 1—2 Tropfen schon zum Resultate führen.

Besonders wichtig ist der Nachweis der Oxydasen mit der Winkler-Schultzeschen Indophenolblausynthese (s. S. 82). Es ergibt sich, daß N., Eos., Ma. (nicht Gewebs Ma.!), Monoz. und die meisten Myeloblasten Oxydasen enthalten, in strengem Gegensatz zu den 𝓛.

c) *Reduzierende* Fermente bewiesen Ehrlich und Charles, indem Methylenblau im Innern der Leukozyten farblos wird, sich aber beim Absterben der Leukozyten an der Luft wieder bläut.

d) *Fettspaltende* Fermente werden nach Bergel und Resch den 𝓛. zugeschrieben (s. S. 137).

e) *Proteolytische* Fermente sind zuerst von Leber entdeckt worden. So verdaut der Eiter Fibrin, verflüssigt Gelatine, enthält diastatische und Milch zur Gerinnung bringende Fermente, und am glänzendsten erweist sich diese Funktion bei der Autolyse.

Auch hier ist die Differenz der N. gegenüber den 𝓛. „fundamental" (Erben). Die N. geben Autolyse, die 𝓛. nie und unter keinen Umständen. Wir verstehen daher, wieso die N. im Organismus das Gewebe einschmelzen, die 𝓛. aber nicht, weil die letzteren eben nicht im Besitz der Fermente sind. Wir begreifen daher auch den Unterschied im Verlauf der Pneumonie, ob dieselbe kruppöser Natur ist und das Exsudat vorwiegend aus N., oder tuberkulöser Genese und die Ausfüllung vorwiegend aus 𝓛. besteht.

Schon Erben hatte durch komplizierte chemische Methoden die Proteolyse der myeloischen Zellen im Gegensatz zu den 𝓛. erkannt. Stern und Eppenstein konnten sie dann in einfacher Weise als Gelatineverdauung demonstrieren und sprachen die Erscheinung als biologischen Beweis für die Trennung der L.-Systeme an.

Zu den gleichen Folgerungen kamen auch Müller und Jochmann, indem sie die Probe auf Löfflerserum bei 55° vornahmen. Diese beiden Autoren erhoben jetzt auch positive Reaktion bei einer Myeloblastenleukämie, desgleichen lauten die Mitteilungen von Jochmann und Ziegler, Longcope und Donhauser, Wechselmann und Hirschfeld, während bei großzelliger lymphatischer Leukämie stets negative Proteolyse festgestellt worden ist. Alle Autoren sprechen sich daher auf Grund dieses konstanten Unterschiedes für die prinzipielle Trennung der myeloischen L. von den *L*. und damit für die besondere Zellart der Myeloblasten aus.

Freilich kommt auch hier ausnahmsweise bei Myeloblasten Fermentschwund vor. Typische myeloische Leukämie, unter Röntgen in Myeloblastenleukämie (90% Myeloblasten) verwandelt, gab nicht die geringste Fermentwirkung (Hirschfeld u. a.).

Negative Reaktion kann unter bestimmten Verhältnissen diagnostisch versagen; aber positive Proteolyse ist wie positive Oxydasenreaktion stets und ausnahmslos beweisend.

Schulz und Chiarolanza fanden die Hemmung der Proteolyse durch Lymphdrüsenbrei und durch die Zellen der lymphatischen Leukämie.

Müller zeigte, daß die myeloischen Zellen nur bei Mensch, Affe und Hund Proteolyse geben, also nur dann, wenn das Blut N. besitzt.

III. Die L. üben auch *resorbierende Tätigkeit* aus, abgesehen von der Phagozytose, indem sie flüssige Stoffe wie Toxine (Metschnikoff) und flüssige Arzneimittel (?) und kolloidale Metalle (Charles, Calmette) in sich aufnehmen.

Nicht geklärt ist die Beteiligung der L. bei der Verdauung, obwohl gerade hier eine aktive Rolle wohl sicher vorhanden ist.

Eine Assimilation im Innern der Zelle ist von Arnold angenommen worden, indem er für Eisen und Fett eine Auflösung und nachher wieder eine Ausfällung oder Bindung an die Plasmosomen beschrieben hat.

Nach Charles soll das Nuklein organische und sogar metallische Verbindungen eingehen. Da es sich hier aber um Versuche in vitro handelt, so scheint es zweifelhaft, ob vitale Phänomene vorliegen.

Über die Beteiligung der L. am Aufbau pathologischer Gewebe s. histioide L.

Literatur über die Funktionen der Leukozyten.

Achalme, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1899. — Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **161**, **163**; Münch. med. Wochenschr. 1906. — Bartel, Wien. klin. Wochenschr. 1905. — Bergel, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2. — Brandenburg, Münch. med. Wochenschr. 1900. — Charles, Fol. haematol. 1905 u. Monogr. Paris 1904 (große Lit.!). — Chiarolanza, Med. nat. arch. **2**. 1908. — Comandon, Ann. de l'inst. Pasteur **34**, 1. 1920. — Eppenstein, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 45; Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 48. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. **24**. 1903; Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900; Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, **5**, **7**. — Erben u. Schumm, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. — Fahr, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**. — Friedenthal, Biol. Zentralbl. 1897, S. 705 (Funktion der *L*., Lit.!). — Grawitz, Klinische Pathologie. IV. Aufl. Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte Breslau 1904. — Hesse, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1901; Fol. haematol. **7**, 199. — Jochmann, Fol. haematol. **7**, 199. — Jochmann u. Ziegler, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 43. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. Paris 1898. — Klein, Fol. haematol. 1904. — Labbé, Presse méd. 17. Okt. 1903. — Longcope u. Donhauser, Journ. of exp. med. 1908. — Lossen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **86**. — Luksch, Fol. haematol. **5**, 75. — Meyer, Erich, Münch. med. Wochenschr. 1903, 1904. — Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1904. — Morris a. Boggs, Arch. of internal med. **8**, 806. 1911 (Fermente). — Müller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. — Müller u. Jochmann, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29, 31, 41. — Neumann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**. — Orth u. Speroni, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 92. — Portier, Thèse. Paris 1897. — Schridde, Münch. med. Wochenschr. 1905. — Schulz u. Chiarolanza, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 30. — Schumm, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. — Stern u. Eppenstein, Allg. med. Zentralztg. 1906. — Unger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**. — Wassermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1898, 1899. — Wiens, Ergebn. v. Lubarsch u. Ostertag 1911 (Fermente). — Wolff, Dtsch. Ärzteztg. 1901; Berl. klin. Wochenschr. 1901.

Untergang der Leukozyten.

Manche Autoren suchten den Untergang der L. im strömenden Blute aufzufinden. So sind denn durch derartige Studien alle möglichen Degenerationsformen, „Schollen“ und „Schatten“ beschrieben worden. Alle derartigen Bildungen sind zum größten Teile in das große Reich der Artefakte zu verweisen, wie die Herstellung tadelloser Präparate beweist. Höchstens ist zuzugeben, daß pathologische Formen wie Myeloblasten und pathologische 𝔏. besonders leicht verletzbar sind; doch verrät das weit eher zarten jugendlichen Bau als gealterte Formen, wie namentlich die Kernstruktur beweist.

Das Ausschalten und der Untergang funktionsuntüchtiger Elemente vollzieht sich in Lymphknoten, Milz und Knochenmark. Hier trifft man in den Makrophagen die L. und ihre Reste, neben den Trümmern von roten Blutkörperchen, zum Teil als sog. tingible Körner. Ein Teil der L. geht dem Körper ständig mit den Exkreten (Speichel, Stuhl) verloren.

In der Milzpulpa trifft man zahlreiche L., die hier untergehen und Degenerationen (schlechte Kernstruktur, wirklich polynukleäre Kerne) zeigen.

𝔏.-Untergang ist nur recht selten zu bemerken, wie auch Weidenreich sagt, und doch muß auch ein Teil der 𝔏. zugrunde gehen. Bei Lymphämien erfolgen manchmal ja gewaltige und rasche Abnahmen.

Im Zerfall begriffene 𝔏. könnten auf Ausstrichpräparaten nicht erkannt werden, weil bei dieser Technik stets viele 𝔏. zerstört werden, so daß man nie weiß, was artefiziell und was präexistent ist.

In Exsudaten zeigen N. und Eos. erst Zerreißungen der Kernfäden, dann allmählich homogene, sich stark färbende Kerne (diffuse Kernfärbung mit Hämatoxylin), später Karyorrhexis und Lysis. N. können dann einen einzigen, kuglig aufgequollenen Kern zeigen (so bald schon in Nativpräparaten), der sich nach Weidenreich schwach und gleichmäßig färbt; andererseits können solche Zellen auch völlig runde pyknotische Kerne zeigen ohne Kernstruktur.

Die Granula sind in Exsudaten sehr resistent und zeigen keine Änderung der Färbbarkeit. Sie können aber von Makrophagen aufgenommen werden, so daß scheinbare Myelozyten entstehen (s. S. 136).

Bekannt sind die Beziehungen zwischen L.-Zahl und Harnsäurebildung (Horbazewski), indem die Harnsäure vorwiegend aus den Kernen der L. abzuleiten ist. Daher trifft man gewaltige Werte aller Purinkörper bei Leukämie und auch hohe Zahlen bei starken Leukozytosen.

Literatur über Untergang der Leukozyten.

Arnold, Arch. f. mikr. Anat. **30**. — Ascoli, Fol. haematol. **1**, 683. — Beattie, Journ. of pathol. a. bacteriol. **8**. — Bodon, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**. — Botkin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **141**. — Gumprecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **57**. — Helly, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**. 1905; Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 639. — Janowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1898, S. 702. — Kirschenblat, Inaug.-Diss. Berlin 1903. — Leuchs, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**. — Maximow, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. — Neuberger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187**. — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **164**. — Ross, Journ. of physiol. **37**. — Schwarz, Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 1173. — Weidenreich, Die Leukozyten. 1911.

Das Knochenmark als Organ.

Dem Knochenmark muß als Organ eine enorme Bedeutung zugeschrieben werden, da es die für das Leben so wichtigen roten Blutkörperchen und den größten Teil der nicht weniger bedeutungsvollen weißen Zellen liefert. Diese Tätigkeit als zellbildender Ort ist oben bereits vielfach erörtert worden. Wir sehen unter normalen Bedingungen alle R., alle granulierten L. und, nach Ansicht mancher Autoren, einige 𝔏. aus der Medulla ossium hervorgehen. Wir machen auch von der Funktion dieses Zentralorgans das Auftauchen

polychromatischer und basophil granulierter R. abhängig und verlegen selbstverständlich die Entstehung großer Hb.-reicher Megalozyten an dieselbe Stelle, wie wir auch die Bildung von kleinen und von Hb.-armen R. bei niedrigem Färbeindex auf mangelhafte Ausbildung schon im Knochenmarke zurückführen. Auch die pathologisch vorkommenden myeloischen L. entstammen ebenfalls dem Knochenmark, dessen Bedeutung für die Bildung der Antikörper bei Infektionskrankheiten (Wassermann usw.) bereits S. 205 gewürdigt wurde.

Dagegen ist nach Lippmann und Plesch das Knochenmark nicht Quelle der Komplemente. Das mit Thorium aleukämisch gemachte Tier ist an Komplementen nicht ärmer.

Das postembryonale Erwachen extramedullärer myeloischer Funktionen darf ja das größte Interesse erwecken, spielt aber funktionell tatsächlich, von Leukämie abgesehen, doch nur in seltenen Fällen eine und dann auch noch zumeist bescheidene Rolle.

Wir haben also eine *Menge von Momenten*, um die *Funktion des Knochenmarkes* nach *Zahl und Art der gebildeten Zellen zu beurteilen* und daraus weitere Schlüsse auf die Art und die Schwere der beeinflussenden Krankheit abzuleiten. Demgegenüber haben sich bisher funktionelle Prüfungen des Knochenmarks mit Injektionen, z. B. Gelatine (Siess und Störk), nukleinsaures Natron (0,2—0,4 intramuskulär nach Koenneke) nicht eingebürgert.

Das Markgewebe zeigt ein Retikulum, in dem die Markzellen eingestreut sind. Es entsteht so ein locker aufgebautes Gewebe, in dem sich die Zellen nicht so eng aneinanderdrängen wie in Lymphknoten und Milz. Follikuläre Bildungen fehlen und sind erst in letzter Zeit von Hedinger und Oehme, Askanazy, v. Fischer u. a. als Ausnahmen entdeckt worden. $\mathcal{L}$. mit allen charakteristischen Eigenschaften findet man nur ab und zu vereinzelt in den Gefäßscheiden. Das Parenchym enthält daher keine lymphatischen Bildungen. Wenn solche bei Status lymphaticus, Rachitis und Lymphadenosen auftreten, so sind es Formationen für sich, die von dem myeloischen Gewebe sich scharf abtrennen.

Ich sah das in den Präparaten von Hedinger, und genau so „scharf abgegrenzt gegen das myeloische Gewebe" beschreibt es Oehme; desgleichen verhält es sich bei beginnenden Lymphadenosen, bei denen die adventitielle Genese der Neuformationen überaus klar zutage tritt. Auch Oehme beschreibt die Entwicklungen im Anschluß an die Gefäße als lokale Hyperplasie normaler adventitieller $\mathcal{L}$. der Markgefäße. Eine Ableitung aus Lymphgefäßen ist unmöglich, denn die normale Histologie kennt keine Lymphgefäße des Knochenmarks. Bei all diesen pathologisch vorhandenen lymphatischen Bildungen im Mark bleibt das myeloische Gewebe passiv als etwas Gesondertes für sich. Niemals sieht man überall eingestreute kleine $\mathcal{L}$., wie man das ja erwarten müßte, wenn die Entwicklung intraparenchymatisch aus dem Myeloidgewebe entstände, so wie es vor allem Pappenheim lange Zeit angenommen hatte. Das kann nicht dadurch erklärt werden, daß Myeloblasten, also lymphoide Zellen, spärlich wären; diese sind vielmehr keineswegs selten.

Umgekehrt bei Myeloblastenmark, das ja z. B. nach Blutungen und bei Typhus in allerkürzester Zeit auftreten kann. Hier bleibt die Struktur des lockeren Zellgewebes ganz gleich wie sonst erhalten, und es setzen sich nur an Stelle granulierter Zellen ungranulierte. Niemals ist dabei eine follikuläre Bildung gesehen worden; auch wird eine solche im embryonalen Knochenmark völlig vermißt.

Ungranulierte Zellen im Knochenmark waren als $\mathcal{L}$. schon Osler bei perniziöser Anämie 1878, Robin, Palladino, Arnold 1895, Dominici 1899 bekannt gewesen; Hirschfeld (1898) fand sie im embryonalen Mark, Pappenheim (1899) bei Embryonen und auch bei ausgewachsenen Tieren; ihre Deutung als Myeloblasten und damit als besondere, von den $\mathcal{L}$. zu trennende Zellen habe ich auf Grund morphologischer und biologischer Argumente und gewisser bei den Leukämien gemachter Erfahrungen 1900 vorgenommen.

Über das *Vorkommen der einzelnen Zellarten* gibt Lossen interessante Mitteilungen. Zellreiches Mark findet er bei Eiterungen (vor allem Empyem, dann Meningitis epidemica), *zellarmes bei Atrophie durch* Verdauungs- und Ernährungskrankheiten.

Gewöhnlich enthält das Mark wenige N., 1—3%; größere Zahlen finden sich nur bei eitrigen Affektionen, so bis 19,7% bei Empyem, ebenso bei Tieren unter experimentellen Eiterungen. Monoz. konstatiert Lossen in erheblichen Prozentsätzen, findet aber die Abgrenzung von anderen Markzellen schwierig; aber nach eigenen Untersuchungen trifft das nur zu, wenn das Mark nicht mehr lebenswarm ist. Den höchsten Wert von Eos. stellte Lossen mit 12% bei Scharlach fest. Ma. sah er nie mehr als $^1/_2$%. (Typische Ma. finde ich regelmäßig.) Normoblasten besonders viel im Kindesalter, dann speziell bei kongenitalen Herzfehlern und Inanition. Karyorrhektische Normoblastenkerne seien massenhaft bei Vitium cordis vorhanden, können also nicht als nur toxogene Bildungen erklärt werden.

ℒ. auf Ausstrichen des Knochenmarkes sind nach Rubinstein „höchst selten", wohl aber finden sich lymphoide Zellen, die mit den ℒ. des Lymphsystems nichts zu tun hätten. Unter dem Einfluß von Infektionen (Empyem) sah ich ℒ., Lymphoblasten und Plasmazellen ab und zu.

Ziegler konstatiert auf Schnitten keine ℒ. im Knochenmark, selbst dann nicht, wenn die Milzfollikel durch Röntgenstrahlen zerstört sind, also eine kompensatorische Neubildung erwartet werden dürfte. Schridde erklärt ebenfalls das Vorkommen von ℒ. auf das perivaskuläre Bindegewebe beschränkt, desgleichen Sternberg.

Plasmazellen sind öfters im Knochenmark beschrieben worden. Ich finde sie sehr oft und in allen möglichen Formen, besonders im Bindegewebe und in der Nähe der Gefäße.

Megakaryozyten sind bei perniziöser Anämie spärlich (Wright), was ich durchaus bestätigt finde; reichlich liegen sie im Mark der Myelosen, einmal auch traf ich sie sehr zahlreich in den myeloischen Partien des Markes einer Lymphadenose. Sonst ist ihre Zahl sehr wechselnd.

Die Ausdehnung des roten funktionierenden Knochenmarkes ist sehr wechselnd und hängt vom Bedarf des Organismus ab. Beim Kinde sind die langen Extremitätenknochen noch voll roten Markes; beim Erwachsenen findet sich hier normal nach Neumann nur Fettmark und ist das wirklich aktive Gewebe auf die kurzen Knochen beschränkt (Wirbelsäule, Rippen usw.). Hedinger hat aber bewiesen, daß auch im Oberschenkel gewöhnlich rotes Mark erhalten bleibt (33/44 der akut Gestorbenen). Rotes Mark ist nicht nur bei Anämien, sondern auch bei vielen Infektionen und Intoxikationen wieder an Stelle des Fettmarkes in den langen Röhrenknochen anzutreffen.

Man unterscheidet gewöhnlich neben dem roten noch Fettmark und Gallertmark. Das Fettmark füllt die Räume aus, die für die Funktion nicht gebraucht werden; es kann aber jederzeit nach Bedarf unter lebhafter Neubildung roten Markes wieder verdrängt werden. Neumann hat gezeigt, daß das Fortschreiten des funktionierenden roten Markes stets in den Extremitäten in der Richtung vom proximalen zum distalen Ende vor sich geht.

Das Gallertmark wird bei vielen Kachexien getroffen und ist verändertes Fettmark. Fasermark zeigt Dominieren der Fibrillen bei Verdrängung der Zellen, z. B. bei Barlowscher Krankheit (Naegeli 1897).

Neben dem Ausdruck rotes Mark wird häufig als gleichwertig die Bezeichnung lymphoides Mark gebraucht. Doch erweckt dies den falschen Anschein, als ob vorwiegend ℒ. oder lymphoide Knochenmarkzellen (= Myeloblasten) vorhanden seien. Das ist aber unrichtig und daher der Ausdruck fallen zu lassen. Da das Mark trotz lebhafter Funktion auch nicht immer rot ist, so möchte ich den Ausdruck *Zellmark* (Schur und Loewy) als besten annehmen. Nach dem Dominieren der Zellen unterscheiden wir heute

1. *Erythroblastisches Mark.* Es dominieren die roten Blutkörperchen bei Zuständen intensiver Neubildung der Erythrozyten. Das Mark ist gewöhnlich tiefrot. Vorkommen: bei vielen schweren Anämien, nach Blutungen.

Interessant ist der Befund von Lossen, der bei einem Neugeborenen mit offenem Septum und offenem Ductus Botalli 60,8% aller Markzellen als Normoblasten fand, weitaus das Maximum bei all seinen Untersuchungen.

2. *Myelozytisches Zellmark.* Es herrschen granulierte Markzellen (Myelozyten) vor bei kräftiger Reaktion (Leukozytose), besonders bei längerdauernden Infektionskrankheiten; ferner bei myeloischer Leukämie, der Krankheit mit der hochgradigsten Mehrleistung des Markes. Hier sieht das Knochenmark gewöhnlich graulich, resedagrün oder staubfarben, aber mitunter doch auch rot aus.

3. *Myeloblastisches Mark.* Es dominieren die ungranulierten Knochenmarkzellen (Myeloblasten): bei Erschöpfung des Markes, besonders bei perniziöser

Anämie (Naegeli), bei posthämorrhagischer (Morawitz, Rehn und Itami) und toxogener (Mosse und Rothmann) Anämie, bei Toxininjektionen (Schwarz), bei Typhus (in den mittleren und späteren Stadien des Leidens (Naegeli), bei Cirrhosis hepatis, sehr oft bei Kindern und beim Embryo als unentwickeltes Mark. Lossen traf myeloblastisches Mark sehr oft und bei allen möglichen Krankheiten.

Helly und in neuester Zeit Ellermann halten die Myeloblasten für junge Erythroblasten. Dagegen spricht aber die Oxydasereaktion nebst vielen anderen Gründen.

Das Knochenmark wird nicht konstant bei den erwähnten Affektionen im myeloblastischen Zustande getroffen; denn Dauer und Schwere des Leidens, gleichzeitiges Vorkommen anderer Krankheiten, die das Mark im entgegengesetzten Sinne beeinflussen können, und wohl noch weitere und zurzeit noch wenig bekannte Momente spielen eine Rolle. Aber ungewöhnlich häufig wird bei den erwähnten Affektionen myeloblastisches Mark gefunden, und eine Tendenz zur Entwicklung in diesem Sinne ist stets unverkennbar.

4. *Lymphatisches Mark.* Es ist das myeloische Gewebe durch kleine oder große *L.* ersetzt, so nur bei Lymphadenosen, und als kleine isolierte Follikel normal (S. 138). Von Myeloidgewebe bleiben bei Lymphadenosen gewöhnlich nur geringe Spuren; ebenso ist das Erythrozytengewebe verdrängt. Das Mark sieht grau aus oder zeigt in Anfangsstadien der Umwandlung graue Knötchen.

5. Kombinationen verschiedener sub 1—4 erwähnter Befunde sind häufig, besonders die Kombination 1 und 2, 1 und 3, 2 und 3.

Bei Anämien trifft man mitunter häufig blutkörperchenhaltige Zellen, Pigmentzellen, Makrophagen.

Daß es sich hier um *biologische Vorgänge* handelt, bei denen man deshalb auch starre Gesetze nicht erwarten darf, ist klar. Besonders interessant ist die Tatsache, daß mit der Entwicklung des Individuums das zunächst myeloblastische Mark mehr und mehr myelozytisch wird und nun bei Krankheiten und ganz besonders bei der perniziösen Anämie die Entwicklung wieder im umgekehrten Sinne vor sich geht. Wer denkt da nicht an den Ehrlichschen Satz, daß bei dieser Blutkrankheit ein Rückschlag der Blutbildung in embryonale Bahnen vorliege! Wenn aber Ehrlich diese Auffassung ausschließlich auf die roten Zellen bezogen hatte, so dürfen wir, wie ich schon 1900 gezeigt habe, dieselbe nun auch auf Bau und Funktion des Knochenmarkes selbst übertragen. Es zeigt sich eben hier wie so vielfach in der Hämatologie die interessante Erscheinung, daß unter dem Einfluß ganz schwerer pathologischer Zustände eine allmähliche *Entdifferenzierung, gleichsam eine Umkehrung der Ontogenie* zustande kommt. Die verschiedenen Schädlichkeiten beeinflussen aber offenkundig in ganz verschiedener Weise das Knochenmark. Bei der perniziösen Anämie liegt der höchste Grad der Zurückdifferenzierung des Erythrozytensystems und gleichzeitig auch des myeloischen Gewebes vor, bei Leberzirrhose findet man fast nur den Einfluß auf das letztere System, bei Chlorose endlich ist ein Einfluß auf die Leukopoese fast gar nicht wahrnehmbar und es erscheint zunächst einzig eine partielle, auf die Hb.-Ausbildung beschränkte Abnormität der Erythropoese.

Unter allen Umständen handelt es sich bei der Entwicklung von neuem Zellmark auf Kosten des Fettmarkes um regenerative Prozesse, besonders bei Anämien, Infektionen, Tumoren usw. Durch Knochenmarktätigkeit in größerem Umfange soll der Einfluß des Leidens bekämpft werden, obwohl das neue Mark oft keineswegs vollwertig ist.

In dieser Hinsicht fällt mir stets der große Gegensatz zu dem so ausgedehnt vorhandenen roten Mark der perniziösen Anämie mit soviel Regeneration und der geringen L.-Zahl im Blute auf. Interessant ist aber doch, wie auch an den Blutzellen (N.-Übersegmentierung s. S. 181) das Bestreben der Regeneration bemerkbar wird. Auch im Mark finde ich oft dann ganz grobe Kernlappungen an den Myelozyten, wie die Zelle in Tafel XIX unten (links oben) bei agonaler Blutausschwemmung.

Eine viel schwerere Läsion liegt vor, wenn trotz der Krankheit jede umfangreichere Umwandlung des Fettmarkes in funktionierendes rotes Knochenmark ausbleibt. Man spricht jetzt von *aplastischem* oder *aregenerativem Knochenmark*, das trotz des Reizes und wohl wegen der großen Intensität desselben reaktive Vorgänge nicht aufweist. In der ganzen Pathologie sehen wir in ähnlicher Weise Organe auf mäßige Reizwirkungen reagieren, auf intensive aber versagen.

So konnten Isaac und Möckel bei experimenteller Blutgiftanämie mit dem schweren Blutgift Saponin zeigen, daß das Mark total zelllos und verödet gefunden wird. Bei Be-

handlung von Kaninchen mit Typhustoxin erwähnt Hirschfeld das völlige Zurücktreten des Zellmarkes und fand fast nur Fettmark. Bei aplastischer perniziöser Botriozephalusanämie mit starken Blutungen erhielt ich auch in den Rippen fast nur Fett. Türk und Helly beschrieben bei Sepsis Verkümmerung des Zellmarkes.

Man hat die Aplasie, diesen Torpor des Markes, als prinzipiell verschieden von der Metaplasie betrachten wollen. Das ist unrichtig. Es liegen nur quantitative Differenzen vor. Ich konnte zeigen, daß auch bei der aplastischen Form der perniziösen Anämie das an normaler Stelle (Rippen) vorhandene Zellmark die charakteristische Rückdifferenzierung durchmacht (bis zu 90 und 95% kleine Myeloblasten und äußerst zahlreiche Megaloblasten); in anderen Fällen fehlt indessen auch hier die Metaplasie. Alsdann ist die Erklärung darin zu sehen, daß die Intensität der Noxe zu groß ist, und jede Abwehr des Organismus nicht aufkommt. In der Tat verlaufen solche Fälle stets rapide.

Die Aplasie kann meist aus dem Blute diagnostiziert werden. Das Blut zeigt keine jugendlichen Elemente. So ist folgender Befund für aplastische perniziöse Anämie typisch: Keine Megalo- und keine Normoblasten, keine polychromatischen, keine basophil gekörnten und keine vital granulären R., sehr wenig Zellen der myeloischen Reihe.

Die Wirkung einer kräftigen Proliferation des Erythrozytengewebes auf das zirkulierende Blut besteht im Auftreten zahlreicher kernhaltiger roter Blutkörperchen; es ist der Zustand der sog. *Blutkrise.* Dazu gesellen sich polychromatische und vital granuläre, oft basophil punktierte R., sowie solche mit Kernresten.

Als funktionelle Äußerung einer myelozytischen Metaplasie ist die Leukozytose granulierter L. anzusehen; doch kann natürlich eine neutrophile Leukozytose auch von einem myelozytisch-myeloblastischen Mark unterhalten werden und kommt zweifellos auch ohne Metaplasie dann vor, wenn das normale Zellmark den Ansprüchen genügt.

Das Ergebnis der Umwandlung des Markes in Myeloblastenmark ist oft eine dauernde oder sehr lange währende Verminderung der N. und Eos. und das Auftauchen von Myeloblasten im Blute. Die Ersetzung des Markes durch lymphatische Gewebe muß durch ständige Abnahme der myeloischen Zellen und der Blutplättchen (Naegeli) und durch abnormes Hervortreten lymphatischer Elemente erkennbar sein.

Tatsächlich sah ich lymphatische Leukämien ohne ein einziges Exemplar von N., Eos. und Monoz. und fast ohne Blutplättchen.

Wir können also manchmal *aus dem Blutbefunde auf die Funktion des Markes schließen* und bei genügender Beobachtung und kritischer biologischer Überlegung zuweilen auch den *anatomischen Zustand des Knochenmarkes diagnostizieren.*

Eine einzelne Funktion des Knochenmarkes kann häufig in verschiedener Weise gestört sein. Verfolgen wir z. B. die Erythropoese! Welch ein Unterschied in der Ausbildung der roten Zellen! Bei überhasteter Regeneration die Entsendung Hb.-armer Blutkörperchen, desgleichen bei Tumorkachexien, Intoxikationen und Infektionen; im Gegensatz dazu aber perniziöse Anämie die Ausbildung von Riesen mit viel Hb.

Noch viel spezifischer ist der Einfluß der verschiedenen Affektionen auf die einzelnen Zellarten. Da gibt es Krankheiten, die in besonderer Weise zur Vermehrung der Eos. oder Ma. oder N., oder auch zum Zurückdrängen und gar Verschwinden einzelner Zellformen führen.

Knochenmark.

Literatur über allgemeine Histologie, Zytologie und Funktion des Knochenmarkes. S. auch die Kapitel über Erythropoese und Leukopoese.

Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **93, 95, 97, 140, 144.** — Askanazy, Münch. med. Wochenschr. 1904; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **210.** 1915. — Benda, Verhandl. d. Ges. f. Physiol. Berlin 1896. — Bettmann, Arseneinfluß. Beitr.

z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 23. — Beumer u. Bürger, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 13, 367. 1913. — Bizzozero, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 52. — Blechmann, Arch. f. Heilk. 19. — Brass, Arch. f. mikr. Anat. 82 (Pigmentablagerung). — Brian, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 186 (Heterotop. Knochenmark). — Ciaccio, Fol. haematol. 7, 321. — Cohnheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 68. — Cornil, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1887. — Denys, La cellule. Bd. 2, 4. — Dickson, Monogr. Longmanns Green Co. London. — Dominici, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1898, 1899. — Engel, Dtsch. med. Wochenschr. 1898. — v. Fischer, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 20. — Foà, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1898; Giorn. di med. Torino 1898; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1899; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 25. 1899. — Foot, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 53. — Freudenstein, Inaug.-Diss. Zürich 1909 (Heterotop. Knochenmark). — Geelmuyden, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 105. — Ghedini, Rif. med. 1911, Nr. 3; Clin. med. ital. 1909 (Punktion des Knochenmarkes). — Grohe, Berl. klin. Wochenschr. 1881, 1884. — Harwey, Journ. of med. research. 1907 (in Aorta). — Haushalter u. Spillmann, Journ. de physiol. et de pathol. int. 1900. — Hedinger, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1; Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 46. — Helly, Zeitschr. f. Physiol. 20; Prager med. Wochenschr. 1908, Nr. 52 u. S. 258. — Hesse, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 167. — Hirschfeld, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 153; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 102. — Horwitz, Inaug.-Diss. Zürich 1904 u. Wiener med. Wochenschr. 1904. — Jackson, Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abt. 1904; Histologie u. Histogenese. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1898; Arch. de anat. micr. 3. 1900 (Zellen des Knochenmarkes); Cpt. rend. de la soc. de biol. 31. III. 1906. — Jones, Brit. med. journ. 1906. — Jordan, Americ. journ. of anat. 27, 287. 1920. — Josué, Franz. Kongr. f. inn. Med. 1901. — Koch, Jahrb. f. Kinderheilk. 71. 1910. — Koennecke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 115, 177. 1914. — Lateiner u. Mayerhofer, Zeitschr. f. Kinderheilk. 10, 152. 1914 (Knochenmark bei Säuglingen). — Lengemann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 29. — Lippmann u. Plesch Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. Therap. 17. 1913. — Litten, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1881. — Litten u. Orth, Berl. klin. Wochenschr. 1877. — Lossen, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 200. 1910; Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39. — Marwedel, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 22. — Maximow, Arch. f. mikr. Anat. 78. — Morawitz u. Rehn, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1907 (Fibrinogen); Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 58. — Müller, H. F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. 48. — Naegeli, Dtsch. med. Wochenschr. 1900; Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1901; Gazz. degli ospedali 1901. — Neumann, Arch. f. Heilk. 10; Zentralbl. f. med. Wissensch. 1868 u. 1882; Arch. f. Heilk. 10. 1869 u. 15. 1874; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 9; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 119; Arch. f. mikr. Anat. 12. — Obrastzow, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 84. — Oehme, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 9. — Osler, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1878. — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 145, 151, 159; Zeitschr. f. klin. Med. 43; Fol. haematol. 1904—1918. — Parodi, Arch. per le scienze med. Torino 31. 1907. — Photakis, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 219. 1915. — Pocharisky, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 38. — Ponfik, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 56; Zentralbl. f. med. Wissensch. 1870. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. 54. — Rindfleisch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 121. — Robin, Journ. de l'anat. et physiol. 1874; Gaz. méd. Paris 1849. — Roger et Josué, Suite des monogr. cliniques 1899; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1899. — Rubinstein, Zeitschr. f. klin. Med. 42 (Knochenmark bei Leukozytose). — Sacerdotti u. Frattin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 168. — Sacconaghi, Morgagni 1905. — Schaak, Fol. haematol. A. 15, 394. 1913; Beitr. z. klin. Chirurg. 86. — Schridde, Anat. Hefte 33 (Riesenzellen); Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1907. — Schur u. Loewy, Zeitschr. f. klin. Med. 40. — Schwarz, Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 42 (Zytogenese; jede Zellart eigene Mitose). — Senator, Zeitschr. f. klin. Med. 54; Dtsch. med. Wochenschr. 1904. — Siess u. Störk, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 445. — Tommasi, Sperimentale 1906. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 6 (Verkümmerung des Granulozytensystems). — Wallgren, Fol. haematol. 8, 307. — Wassermann, S. 207. — Werigo u. Jegunow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 84. — Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1905. — Wolownik, Zeitschr. f. klin. Med. 56. — Ziegler, Histogenese. Monographie. Jena 1906.

Die Leukozytose.

Die echte Leukozytose ist eine Funktion des Knochenmarkes und die echte Lymphozytose eine Funktion des lymphatischen Systems.

Gewöhnlich wird hervorgehoben, daß Leukozytose ein vorübergehen-

der und symptomatischer Zustand im Gegensatz zu der dauernden Vermehrung bei Leukämie darstellen.

Praktisch ist das richtig, prinzipiell aber unrichtig. Auch eine leukämische Krankheit braucht nicht hohe Zahlenwerte aufzuweisen (s. Leukämie). Schließlich ist auch der Blutbefund der Leukämie lediglich ein Symptom und nicht die Krankheit selbst.

Man spricht von Leukozytose bei einer Zahl von über 10 000 L.

Ganz richtig ist zwar diese Begriffsbestimmung nicht; denn es kann nicht nur bei normaler, sondern sogar bei verminderter L.-Zahl eine einseitige Vermehrung einer Zellspezies, z. B. der Eos. vorliegen, die doch nicht anders denn als eos. Leukozytose gedeutet werden darf.

Unmöglich ist eine Trennung zwischen Leukämie und Leukozytose nach dem Grade der Vermehrung.

Die früher festgesetzte Grenze, 50 000, ist völlig haltlos. Ganz gewöhnliche infektiöse Prozesse können höhere Werte erzeugen, und oft zeigt eine beginnende oder durch Therapie oder interkurrente Affektionen beeinflußte Leukämie ganz wesentlich tiefere Zahlen.

Entschieden richtiger ist die *Scheidung* beider Zustände *nach dem Charakter der Zellen.* Bei der Leukozytose liegt (fast) durchgehends eine Vermehrung der reifen, normalen Zellen vor, bei Leukämie sind dagegen unreife und abnorme pathologische Formen häufig.

Aber auch hier stören zahlreiche Spezialfälle jede prinzipielle Definition. Hier und da läßt auch eine einfache infektiöse Leukozytose Myelozyten, ja in seltenen Fällen selbst in ansehnlichen Werten[1]) aufmarschieren, und noch viel häufiger verlassen fast alle oder wirklich alle abnormen L. bei therapeutisch oder durch anderweitige Krankheiten beeinflußten Leukämien das Blut.

Jede Definition, die beide Zustände abgrenzen will, scheitert. Ein prinzipieller Unterschied zwischen Leukozytose und Leukämie ist eben einfach nicht vorhanden; denn das Blutbild der myeloischen Leukämie ist die leukämische Leukozytose.

Aber dennoch ist in 99 auf 100 Fällen die Unterscheidung möglich, ja spielend leicht, wenn die Kriterien der Zahl und Art der L. neben dem Krankheitsbilde berücksichtigt werden. Auch die eigentlichen Grenzfälle werden bei längerer und kritischer Beobachtung bald entschleiert.

Viel größer als die Gefahr, eine Leukämie nicht zu erkennen, ist die Versuchung für manche Autoren, bei Anwesenheit relativ zahlreicher pathologischer L. — selbst bei niedriger Gesamtzahl — eine atypische Leukämie zu diagnostizieren. Diese Fälle können nicht kritisch und skeptisch genug betrachtet werden. Sie verflachen den Begriff Leukämie und stiften Verwirrung und Unklarheit.

Die Herkunft der Leukozytosezellen ist für jeden klar, der prinzipielle Verhältnisse nicht leichthin preisgibt. Es sind ja dieselben Zellen, die normal im Blute kreisen, nur in vermehrter Zahl, und die wenigen abnormen Formen (z. B. Myelozyten) trifft man normal auch nirgends anderswo als in den blutbildenden Organen. Mithin weist die Histologie der Leukozytose zwingend auf die hämopoetischen Gewebe als Ursprungsort.

Die alte Virchowsche Auffassung, daß Lymphdrüsenreizung der Leukozytose zugrunde liege, ist unrichtig; denn die Zellen der gewöhnlichen Leukozytosen sind spezifisch granuliert und können lediglich dem myeloischen Gewebe entstammen. Einzig für die Lymphozytosen ist die Abstammung aus dem lymphatischen Gewebe gewiß.

Fast unglaublich klingt uns heute die sog. lokalistische Theorie, nach welcher die Zellen der Leukozytose aus dem entzündeten oder vereiterten Gewebe retrograd ins Blut eingewandert wären. Darauf einzugehen, wäre müßig.

Absolut eindeutige Beweise für die Ableitung der N. und Eos. aus dem Knochenmark ergibt die feinere morphologische Analyse des Blutes. Dieselbe belehrt uns, daß bei der Leukozytose gar nicht mehr dieselben Zellen wie früher zirkulieren, sondern häufig eine Zellspezies, z. B. die Eos., vollständig verschwunden ist und dafür massenhaft unfertige Leukozyten, z. B. Myelo-

---

[1]) Vergleiche meine Zählung bei einer puerperalen perniziösen Anämie, kombiniert mit Sepsis; ca. 30 000 L., 25% Myelozyten, ein Wert, der von vielen Leukämien nicht erreicht wird.

zyten, N. mit wenig gelapptem Kern, mit deutlich basophilem Protoplasma, mit teilweise basophil reagierenden Granula usw., ja außerdem kernhaltige R. auftauchen, und es braucht geringe logische Überlegung, um zu dem Schlusse zu gelangen, daß nur eine intensive Knochenmarkstätigkeit solche Verhältnisse schaffen kann.

Bemerkenswert ist ferner der Befund von Knochenmarksriesenzellen in den Lungenkapillaren bei jeder Leukozytose (Aschoff, Lubarsch, Foà) und damit der deutliche Hinweis auf das affizierte Organ.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, daß das Fettmark auf Kosten des Zellmarkes verschwindet und diejenige Leukozytenspezies, die die Leukozytose unterhält, eine riesige Vermehrung ihrer Mutterzellen, der Myelozyten, aufweist mit massenhaften Mitosen.

So erzeugt die experimentelle Trichinosis eine so enorme Wucherung der eos. Myelozyten, daß eos. Zellmark das Fettmark verdrängt und massenhafte Mitosen bietet (Opie). Außer im Knochenmark sind nirgends eos. Myelozyten oder Mitosen zu entdecken. Ebenso konstatiert Lossen den höchsten Wert des Knochenmarkes an Eos. bei Skarlatina, wo die eos. Leukozytose ja so prägnant ist, und die N. sind im Knochenmark gewöhnlich nur sehr selten (1—3%), bei eitriger Affektion aber stark vermehrt (bis gegen 20%).

Wenn in einzelnen Fällen die langen Röhrenknochen trotz länger bestehender Leukozytose nur Fett enthielten und die Metaplasie ausblieb, so muß angenommen werden, daß die übrigen Regionen des Zellmarkes zur Erzeugung der Leukozytose genügten; daß sie tatsächlich auch in diesen Fällen verändert sind, hat Lossen bewiesen. Ähnliche Verhältnisse kommen ja auch bei den Erythrozyten vor; z. B. konstatiert man Blutkrisen, und doch keine Ausbreitung des roten Knochenmarkes auf die langen Knochen.

Löwit erklärte die Leukozytose als Folge einer Leukolyse, erzeugt durch die Einwirkung der Krankheitsstoffe auf die L. Durch den Zerfall werden Proteine frei, die nun einen formativen Reiz auf die leukozytenbildenden Organe ausüben. Prüft man beim Tiere mit Injektion von Bakterien oder Toxinen, so findet man in der Tat zunächst eine, gewöhnlich nur kurzdauernde, L.-Verminderung. Zur Erklärung müssen zwei Modi der Infektion auseinandergehalten werden.

1. Bei intravenöser Injektion von Parenchymbrei, Bakterien, chemischen Stoffen erfolgt eine schwere Knochenmarksläsion. Ganze Komplexe lösen sich los und bleiben in den Lungenkapillaren stecken. Hier findet man Stücke von Knochenmarksgewebe, besonders erkennbar an den Riesenzellen. Es ist dies die Parenchymzellenembolie: Aschoff (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **134**), Lubarsch (Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1892) u. a. Das Knochenmark verarmt jetzt an Zellen. Bald aber setzt eine riesige Vermehrung ein; man findet massenhaft Mitosen, und als Folge dieser Hyperaktivität erscheint jetzt eine starke Leukozytose.

2. Bei subkutaner Einverleibung und Injektionen von geringen Dosen fehlen die Parenchymzellenembolien, die N. und Eos. verschwinden aber anfänglich auch aus dem Blute. Man trifft sie in den Kapillaren der Lunge und Leber (Werigo, Goldscheider und Jacob usw.), wo sie die Eindringlinge unschädlich zu machen haben. Nachher setzt gleichfalls die Hyperleukozytose ein, wenn nicht der injizierte Stoff wie das Typhustoxin (Naegeli, Studer, Hirschfeld, Lange) von vornherein eine Funktionslähmung des Knochenmarkes erzeugt. Der Ursprung der Hyperleukozytose aus dem Knochenmark ist allen Autoren, die auf diesem Gebiete gearbeitet haben, wie Löwit, Goldscheider und Jacob, Lengemann, Schlesinger, Naegeli, Studer, Dominici, Bezançon et Labbé, Falta unzweifelhaft.

Wie sehr biologische Vorgänge, und zwar ausschließlich der Grad der Virulenz, diese Reaktionen beherrschen, zeigen die Erfahrungen am immunisierten Tiere, das keine initiale Verminderung der Gesamtzahl, keine Ansammlung der N. in den Kapillaren und auch keine spätere Hyperleukozytose bekommt. Die L. des Blutes wie des Knochenmarkes haben hier keine Aufgabe zu lösen, und ihre vornehmste Aufgabe ist es eben, die Schutzwehr des Organismus zu bilden. Schwach virulente Keime und leichte Infektionen rufen rasch eine starke Leukozytose hervor (Tschistowitsch, Williamson, Jacob), stark virulente dagegen lassen bald jede Reaktion vermissen (Tschistowitsch, Williamson, Zangemeister, Sonnenburg, Federmann); das Knochenmark ist insuffizient und unfähig zum Kampf.

Bei der glücklichen Überwindung der Infektion macht das Versuchstier zuerst eine Vermehrung der N., dann eine Lymphozytose und eine Eosinophilie durch.

Auch in der menschlichen Pathologie erweist sich der Grad der Virulenz als Hauptmoment, das die L.-Kurve beherrscht.

S. die eingehenden Darstellungen im speziellen Teile. Hier genügt der Hinweis auf den L.-Sturz beim letalen Typhus (Türk, Naegeli), bei schwerer Pneumonie, schwerer Trichinosis (Opie, Stäubli), schwerer Perityphlitis und Peritonitis (Federmann).

Es ist also die Funktion des Knochenmarkes, die bei Infektionen und Intoxikationen die L.-Verhältnisse bestimmt, abhängig von der Schwere des Leidens. Die Leukozytose ist Ausdruck einer Organtätigkeit, und man spricht von Suffizienz des Knochenmarkes, wenn die Reaktion kräftig ausfällt, von Insuffizienz, wenn sie ungewöhnlich gering ist oder fehlt. In letzterem Falle kann nur sehr leichte oder ungewöhnlich schwere und prognostisch ernste Erkrankung vorliegen. Die Lösung dieser Alternative ist dem klinischen Gesamtbild zu entnehmen.

Die Virulenz und die Reaktionsmöglichkeit beherrschen die Leukozytose. Daher müssen die L.-Bewegungen zwar nach bestimmten Gesetzen vor sich gehen, können aber wegen Ineinandergreifens verschiedener Gesetze unmöglich schematisch immer gleichartig ausfallen. Das erklärt auch verschiedene Befunde bei derselben Krankheit.

Große Bedeutung für die Entstehung der Leukozytose ist seit den Entdeckungen des Botanikers Pfeffer, daß Zellen von chemischen Stoffen angelockt oder abgestoßen (positive und negative Chemotaxis) werden können, *chemotaktischen Prinzipien* beigelegt worden. Es sollte Leukozytose die Anwesenheit positiv chemotaktischer Substanzen, das Fehlen der Vermehrung weißer Blutkörperchen dagegen das Vorhandensein negativ chemotaktischer Körper beweisen, und diese Verhältnisse hätten dann die Phänomene der Leukozytose erklärt. Schon früher (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. 1900) suchte ich zuerst in prinzipieller Weise zu beweisen, daß die chemotaktische Lehre die Verhältnisse nicht genügend und biologisch nicht richtig erklärt. Der chemische Körper macht nicht nur direkte L.-Ansammlung, sondern er beeinflußt vor allem die Funktion, die Leukopoese des Knochenmarkes, und jetzt kann unter Umständen eine Vermehrung der L. eintreten.

So erzeugt Injektion sterilen Terpentinöles normalerweise sicher Leukozytose und Eiterung. Liegt aber die Funktion des Knochenmarkes bei schweren Affektionen (z. B. Typhus) aufs tiefste darnieder, so zeigt sich (Bauer, Jacob) keinerlei Leukozytose oder Eiterung. Hat sich aber der Patient erholt und ist die Injektion schon fast ganz vergessen, siehe da, jetzt tritt der vorher gewünschte und vergeblich erwartete Fixationsabszeß auf. Nicht die chemischen Stoffe erzeugen direkt die Leukozytose; denn die Zellen lagen ja immer aktionsbereit da, sondern die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes war maßgebend.

So fehlt der schwersten kruppösen Pneumonie die L.-Vermehrung und der letalen und der sehr schweren Trichinosis die Eosinophilie. Die biologische und nicht die ausschließlich chemisch-chemotaktische Auffassung gibt die Erklärung. Unter den gleichen Bedingungen zeigen auch die roten Blutzellen reaktive Erscheinungen (kernhaltige, polychromatische, basophil granulierte), und hier kann ja die Chemotaxis gar nicht in Frage kommen.

Ganz besonders ist die länger dauernde L.-Verminderung stets als Funktionsstörung des Knochenmarkes (Naegeli 1900) und nicht als negative Chemotaxis zu erklären; denn auch hier handelt es sich nicht einfach um weniger Zellen, sondern um komplizierte Änderungen in der L.-Zusammensetzung, wobei pathologische und jugendliche Zellformen, entsprechend der Insuffizienz, recht häufig vorkommen.

In neuerer Zeit haben zahlreiche Autoren dieselben Ansichten vertreten, z. B. Decastello und Hofbauer, Studer, Arneth, Flesch und Schlossberger, Kast und Gütig, Krjukoff, Stäubli.

Wir halten also die Leukozytose und Leukopenie als den morphologischen Ausdruck hochgradiger biologischer Änderungen in der Knochenmarksfunktion.

Das Mark bekämpft die Krankheit, bildet Antitoxine und bakterizide Substanzen. Es muß vermehrtem Verbrauch und vermehrtem Untergang der als Phagozyten und Antitoxinträger tätigen L. durch rege Neubildung von Knochenmarkgewebe und damit von weißen und roten Blutkörperchen Genüge leisten. Als Ausdruck dieser zahlreichen Änderungen oder Verstärkungen der Funktion sind die Erscheinungen der Leukozytose und der Zusammensetzung des L.-Bildes anzusehen. Daher kann es nicht wundernehmen, daß die Toxine verschiedener Krankheiten ganz verschiedene Schwankungen in der Gestaltung der Leukozytose wachrufen, und daß die gleichen Substanzen je nach ihren Mengenverhältnissen bald erregend (Leukozytose), bald lähmend (geringe oder fehlende Leukozytose, pathologische Formen usw.) einwirken können. Durch dieses Verhalten aber können wir häufig aus der Funktion des Markes, wie das Blutbild sie bietet, auf Art und Grad der die Funktion beeinflussenden Affektion selbst schließen. Wir treiben also *Funktionsdiagnostik*, und weil die Funktionsäußerung mit dem Wesen der Affektion verbunden ist, so dringen wir auf prinzipielle, mitunter sogar auf nahezu spezifische Verhältnisse der Krankheit ein.

Ungleiche Verteilung der Leukozyten im Blute.

Verschiebungsleukozytose.

Früher hatten Rieder und Schulz starke Ungleichheit in der L.-Verteilung im Blut angenommen, ja sogar jede Leukozytose durch Verschiebung und Ansammlung der Zellen in die Peripherie erklärt. Das war unrichtig: denn die Zellen der Leukozytosen sind sehr oft unreif, waren vorher nirgends im Blut und sind erst jetzt durch abnorme Knochenmarksreizung ins Blut gekommen. Dennoch müssen, wie dies Sahli (Untersuchungsmethoden) stets betont hat, je nach der Funktion der Organe sicherlich auch die L.-Zahlen in den Organen wechseln. Schwenkenbecher und Siegl suchten allerdings durch Zählungen in der Peripherie und in inneren Organen die ungefähr gleiche Verteilung der Leukozyten zu beweisen, während Goldscheider und Jacob und van den Velden eine Ungleichheit angenommen haben. Demgegenüber haben Grawitz, Becker, Traugott, Rosenthal wenigstens in Vene und Kapillarblut in der Peripherie gleichmäßige Zusammensetzung und gleiche L.-Zahlen nachgewiesen. Daß aber doch wenigstens zwischen peripherischen Gefäßen und inneren Organkapillaren Unterschiede bestehen müssen, erscheint ohne weiteres einleuchtend und ist von Sajous, Schilling und besonders Gräff heute bewiesen. Letzterer hält manche vorübergehende kurzdauernde, z. B. physiologische Leukozytose, für eine scheinbare und spricht von *Verschiebungsleukozytosen*, indem das Blut der Kapillaren in den inneren Organen, besonders im Bauch, viel reicher an L. sei und zwar unabhängig von der L.-Zahl im peripherischen Blut. So wäre auch eine Leukopenie mitunter nur der Ausdruck von Verschiebung und eine erhöhte oder erniedrigte N.-Zahl nicht unter allen Umständen der Ausdruck einer veränderten Marktätigkeit.

Ich glaube sehr wohl, daß Gräff recht hat, daß in den Kapillaren der Leber, der Eingeweide usw. andere Verhältnisse vorliegen, und daß unter Umständen allein durch „Verschiebung“ auch in der Peripherie veränderte Werte entstehen. Dabei kann es sich aber wohl nur um kurzdauernde und noch halbwegs physiologische Verhältnisse handeln; nie aber kommt eine solche Verschiebungsleukozytose bei ernsteren Krankheiten in Betracht. Die

feinere Histologie der Zellen beweist uns das ohne weiteres. Zu den Verschiebungsleukozytosen gehören mindestens zum Teil die Schrei- und die Erstickungsleukozytose, die 1. Phase der L.-Vermehrung nach Blutverlusten, die Veränderungen des Zellbildes nach Arbeit, Krämpfen, Lagewechsel, thermischen Einflüssen, nach Injektionen, besonders wohl auch die

Adrenalinleukozytose.

Bei den Untersuchungen über diese Leukozytose an meinem Institut (Kaegi) ergab sich gleich vom Beginn an eine Zunahme der 𝓛. und der myeloischen Zellen, meist anfänglich mehr 𝓛. und später mehr N., sehr oft jedoch fehlte jede Gesetzmäßigkeit. Auch die Eos. schwanken in ganz inkonstanter Weise. Junge, unreife Zellen konnten wir bei besonderer Beachtung dieser Frage nie finden. Es liegt deshalb hier sicher keine Neubildung, sondern Anschwemmung oder bloße Verschiebung aus Leber, Milz, Lymphdrüsen, Ductus thoracicus usw. vor, zumal die Veränderungen nur sehr kurz anhalten.

Werden freilich langdauernde Serien von Adrenalininjektionen gemacht, so tritt eine Hyperplasie im Knochenmark auf (Walterhöfer), so daß dieser Autor doch echte Leukozytose annimmt.

Heute ist wohl allen Untersuchern (besonders Kägi, Walterhöfer, Castren, Hoefer und Herzfeld) gewiß, daß es sich bei der Adrenalinleukozytose um sehr komplexe Vorgänge handelt und daß damit eine funktionelle Milzprüfung (Frey) nicht möglich ist. Die Äußerung eines solchen Gedankens hat aber viel Interesse erweckt und viele Nachprüfungen mit wertvollen Resultaten zutage gefördert.

Über diese Frage s. auch Abschnitt Organe mit innerer Sekretion.

Das von Frey und von Hatiegan beschriebene zweiphasische Blutbild, erst Lymphozytose, dann Neutrophilie, wurde auch von zahlreichen anderen Autoren nicht konstant gefunden, oder doch nur in Andeutung und nie gesetzmäßig.

Eine Eindickung des Blutes (refraktometrisch beurteilt) fanden wir nicht, ebensowenig Hess.

Die Vermehrung der Erythrozyten ist bei niedrigen Adrenalindosen gering. Nach Hess nimmt auf Adrenalin nur in den Arterien, nicht aber in den Kapillaren die Erythrozytenzahl zu. In unseren Prüfungen hatten wir keinerlei regelmäßige Veränderungen.

Diese scheinbaren und Verschiebungsleukozytosen und die verschiedene Verteilung der Leukozyten in inneren Organen gegenüber der Peripherie verdient volle Beachtung. Wir bekommen aber nach zahlreichen Prüfungen (s. S. 6) bei der Untersuchung des Fingerbeerenblutes nach warmem Handbad und gutem Reiben und Bewegen stets völlig gleiche Werte für R., L., die verschiedenen L.-Arten, auch für Albumin und Globulin (Alder). Diese Ergebnisse sind in letzter Zeit durch Böhme und Schwenker, besonders aber durch Bogenschütz und Nonnenbruch und durch Hess bestätigt worden. Hess hat direkt durch Arterienpunktion bewiesen, daß nach dem warmen Handbad und ausgiebigen Bewegungen das der Fingerbeere entnommene Blut dem arteriellen entspricht und damit meine Annahme der Arterialisation des Blutes bewiesen.

Die *therapeutische Anwendung der Leukozytose* durch Anlegung steriler Fixationsabszesse (mit Ol. terebinthinae) oder durch Injektionen von Nukleinsäure. Milz- und Knochenmarksextrakten, Albumosen hat klinisch versagt. Das mag zum Teil daran liegen,

daß bei schweren Infektionen alle diese Leukozytotika gegen die übermächtige Beeinflussung des Knochenmarkes durch die Toxine der Krankheit nicht aufkommen. Zum anderen Teil ist der Grund, wie Wassermann sehr treffend hervorgehoben, wahrscheinlich darin gelegen, daß nur Organextrakte vorbehandelter Tiere, nicht aber normale Organsäfte oder beliebige indifferente chemische Stoffe einen Erfolg haben können. Im letzten Falle enthalten die L. nur Alexine, die keine sichere Beziehung zu künstlicher Immunität haben. Nur eine Leukozytose, die der Ausdruck einer Immunitätsreaktion des Knochenmarkes ist, kann therapeutisch wirksam sein.

Literatur über die Auffassung, Entstehung und Bedeutung der Leukozytose.

Alder, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**. — Arneth, Monographie. Jena 1904. Dtsch. med. Wochenschr. 1904. — Bauer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**; Inaug.-Diss. Bern 1898. — Becher, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. 1919; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **167**. 1917. — Bennecke, Jena 1909. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bogendörfer u. Nonnenbruch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 389. 1920. — Bohland, Zentralbl. f. inn. Med. 1899, S. 409. — Böhme, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**. — Böhme u. Schwenker, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**. — Bornstein, Biochem. Zeitschr. **118**, 1, 1921 (Pilokarpin). — Breuer, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **164**, 225, 1921 (Adrenalin). — Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 47. — Castren, Finnal. 1916. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 1900. — Ehrlich, Die Anämie. I. Teil. Nothnagels Samml. — Falta in Bertelli, Falta u. Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. — Flesch u. Schlossberger, Jahrb. f. Kinderheilk. **62**. — Frey, Zeitschr. f. exp. Med. **2**, **3**. 1914. — Gabritschewski, Ann. de l'inst. Pasteur 1890. — Gaisböck, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1066. — Goldscheider u. Jacob, Zeitschr. f. klin. Med. **25**, 373. 1894. — Gräff, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 84. — Grawitz, S. 225. — Guillermin, Inaug.-Diss. Genf 1907 (Verteilung der L.). — Heinz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. — Hess, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 200. 1921. — Hirschfeld, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. — Höfer u. Herzfeld, Fol. haematol. A. **27**, 77. 1921. — Holmes, Americ. journ. 1905. — Jacob, Zeitschr. f. klin. Med. **30** u. **32**; Kongr. f. inn. Med. 1897; Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1897. — Kaegi, Fol. haematol. **25**, 107. 1920. — Kast u. Gütig, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**. — Klein, Volkmanns Samml. Nr. 87. 1893. — Kostlivy, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **18**. 1908. — Krjukoff, Inaug.-Diss. Moskau 1909. — Lange, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. — Lengemann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **29**; Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — Limbeck, Prag. med. Wochenschr. 1890; Zeitschr. f. Heilk. **10**; Lehrbuch 1896. — Löwit, Monographie. Jena 1892. — Loewy u. Richter, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**. — Lossen, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **200**. 1910. — Moxter, Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. 1900. — Reinert, S. 258. — Rieder, S. 258. — Römer, Inaug.-Diss. München 1890; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **128**; Berl. klin. Wochenschr. 1891. — Rubinstein, Zentralbl. f. inn. Med. 1907, S. 201. — Sacconaghi, Morgagni 1905. — Sahli, Untersuchungsmethoden. — Sajous, New York med. journ. 1917, S. 130. — Schilling, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 181 (Verteilungsleukozytose). — Schlesinger, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **35**. 1900. — Schulz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **51**. — Schur u. Loewy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. — Schwenkenbecher u. Siegl, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Sondern, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **102**. — Stäubli, Trichinosis. Wiesbaden 1909. — Studer, Inaug.-Diss. Zürich 1903. — Traugott, Münch. med. Wochenschr. 1920. — Tschistowitsch, Ann. de l'inst. Pasteur 1892. — van der Velden, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**. — Waltershöfer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 208. 1921. — Wassermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1898. — Weidenreich, S. 258. — Werigo, Ann. de l'inst. Pasteur 1892. — Werigo u. Jegunow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **84**. — Williamson, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **29**. — Wollenberg, Zeitschr. f. klin. Medizin **91**, 236, 1921; **92**, 249, 1921 (Adrenalin-Pilokarpin). — Zangemeister u. Gans, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 793.

Verschiedene Arten der Leukozytose.

Man unterscheidet je nach der Vermehrung der L.-Art neutrophile, eosinophile, Mastzellen-, Monozyten-, Lymphozyten- und Myelozyten-Leukozytose. Diese Formen sind in den Kapiteln über die Morphologie der genannten Zellen nachzusehen. Sehr oft kombinieren sich Vermehrungen verschiedener Formen.

Physiologische Leukozytosen.

I. Die Verdauungsleukozytose

nach aufgenommener Nahrung nahmen schon Nasse und Virchow an, und insbesondere sollte eiweißreiche Nahrung (Hirt, Pohl) eine erhebliche Zunahme erzeugen. Andere, z. B. viele französische Autoren, Zappert und Galambos konnten indessen nichts Sicheres entdecken.

Auch in bezug auf die Art dieser Leukozytose bestehen die denkbar größten Gegensätze. Während Ehrlich eine Lymphozytose als passive Einschwemmung angenommen, behaupten andere, besonders Japha, lediglich eine neutrophile Leukozytose, ja diese sei nur eine physiologische Tagesschwankung und zeige sich sogar bei Abstinenz von jeder Nahrung, was aber Scheinermann nicht bestätigt. Im Säuglingsalter fehlt nach Japha eine regelmäßige Verdauungsleukozytose; ebenso spricht sich Wernstedt aus, der für die Schwankungen Muskelbewegungen verantwortlich macht. Rothacker konnte bei eingehenden Prüfungen eine L.-Zunahme weder regelmäßig noch bei gleicher Person immer gleich feststellen.

Die *physiologische Tagesschwankung* verläuft nach Ellermann und Erlandsen:

6 Uhr	7 400 L.
10 „	8 800 L.
3 „	9 200 L.
7 „	10 000 L.

und wird auf die Zunahme der Herzarbeit zurückgeführt. Auch Mauriac fand die Schwankung beträchtlich.

Bei Tieren fanden Klieneberger und Carl nie Verdauungsleukozytose, ebensowenig beim Menschen Zollikofer, Japha, Charlotte Müller, Elfer u. a. Schiff und Stransky deuten die gefundenen Schwankungen nur als abnorme Verteilung.

Für eine L.-Zunahme treten außer Rieder (Zunahme im Maximum 37% = 2900, im Mittel 33%), Lerensky, Goodall und Paton, Schwenkenbecher und Siegel, Sirensky (Minimum + 21%, Maximum + 140%, durchschnittlich + 60%) ein, und zwar nur bei Eiweißkost und als neutrophile Leukozytose.

Keuthe fand bei reiner Fleischnahrung eine Zunahme der 𝓛. von 2040 auf 2490 und der N. von 3660 auf 5760.

Alle diese Werte schwanken entweder gar nicht oder doch nur unerheblich mehr als die physiologische Tageszunahme, und da es außerordentlich umfangreicher und sorgfältiger Untersuchungen bedürfte, so geringe Differenzen an sich und dann erst recht noch gegenüber der physiologischen Tagesschwankung sicherzustellen, so kann man sich bisher kaum von der Existenz einer erheblichen Verdauungsleukozytose überzeugen, besonders auch, da deren Vorkommen für die Tiere und das Säuglingsalter widerlegt ist.

Interessant sind *Abweichungen bei veränderter Kost.*

Keuthe traf bei reiner Kohlenhydratnahrung 𝓛.-Werte von 1800 auf 3150, N.-Werte von 3060 auf 4050; bei gemischter Kost 𝓛. von 2300 auf 1900 zurückgegangen, aber N. von 3420 auf 5760 gestiegen; bei reichlicher Fettnahrung mehr N. und Monoz., weniger 𝓛. Sirensky erwähnt bei Kohlenhydratnahrung in zwei Fällen Zunahme der L. um 17% und 21%, dabei Lymphozytose; bei vorwiegender Fettnahrung in 6 Fällen Zunahme von 24%, im wesentlichen N. Lerensky findet bei Kohlenhydraternährung nur ausnahmsweise Leukozytose, dann aber 𝓛.-Zunahme.

Bräuning sah nach Fettzufuhr keine Verdauungsleukozytose.

Es bestehen also, wenn auch die Übereinstimmung der Autoren keine völlige ist, bei starken Veränderungen der Kost Unterschiede in der L.-Zusammensetzung. Diese sind aber prozentlich bescheidene und bisher mit physiologischen Tagesschwankungen noch gar nicht vergleichen. Zudem erscheinen sie durchaus verständlich, ja notwendig nach den Gesetzen der Chemotaxis.

Ich kann daher nicht verstehen, wie man aus solchen Schwankungen einen Beweis für den Übergang von 𝓛. in N. konstruieren will, wenn man doch zugeben muß, solche Übergänge im Blute nicht gefunden zu haben.

Bei *Inanition* konstatiert Källmark bei Kaninchen keinerlei Schwankungen der einzelnen Arten, Keuthe beim Hund zuerst mehr 𝓛. und weniger N., später umgekehrt,

Carthesis beim Menschen nach 14tägigem Fasten $\mathfrak{L}$.-Werte gleich, N. und Monoz. vermehrt, Argand bei Inanition niedrige Werte.

Von vielen Seiten, besonders Lämpe und Saupe ist eine Vermehrung der Leukozyten und eine starke Lymphozytose (36,5% bei 7000—9000 L.) für die Zeit der fettarmen Kriegskost verzeichnet worden.

Die Uneinigkeit der Autoren wird noch bedeutender, wenn die Genese der vermehrt im Blute auftretenden Zellen erörtert wird. Hofmeister fand im Darm während der Verdauung eine Infiltration des adenoiden Gewebes mit Lymphzellen und nahm nicht allein eine autochthone Vermehrung in den Follikeln, sondern auch eine extrafollikuläre, histiogene an. Pohl ermittelte bei Hunden eine Zunahme der L. im Darmvenenblut und glaubte, daß in diesen weißen Blutkörperchen das resorbierte Eiweiß als Nährstoff den Geweben zugehe. Rieder, ebenso Goodall und Paton, Schwenkenbecher und Siegel konnten diese Zunahme der L. im Darmvenenblut überhaupt nicht finden, und Rieder dachte an chemotaktische Anlockung durch das resorbierte Pepton. Auch Heidenhain spricht sich dagegen aus, daß die Zellen aus der Darmwand in den Ductus thoracicus und ins Blut gelangen.

Jedenfalls fehlen zum wirklichen Verständnis der Verdauungsleukozytose, ihre Existenz angenommen, noch alle Grundlagen.

Untersuchungen an menschlichen und tierischen Därmen haben mir bewiesen, daß eine Bildung von Zellen der myeloischen Reihe in der Darmwand ausgeschlossen ist, und daß dahinlautende Mitteilungen nur auf groben Beobachtungsfehlern und falschen Deutungen beruhen.

Ciaccio, Pizzini, Pirone konstatierten eine Vergrößerung der Follikel in Lymphknoten und Milz während der Verdauung bei Hunden und wollen selbst eine myeloische Metaplasie der Milz gesehen haben. Ihr Schluß, die Milz trage zur Verdauungsleukozytose bei, ist aber wohl nicht stichhaltig, denn eine solche existiert bei Tieren überhaupt nicht.

Wenn nun tatsächlich während der Verdauung Veränderungen in den blutbildenden Organen bestehen, und solche beschreibt Pirone auch für das Knochenmark und auch für den Darm (hier viel mehr Eos. und Plasmazellen, neben $\mathfrak{L}$.-Hyperplasie), so sind das eben Beweise dafür, daß auch ohne Leukozytose die $\mathfrak{L}$. in den Organen wichtige Aufgaben zu erfüllen haben, und daß speziell die $\mathfrak{L}$. dabei eine große aktive Rolle spielen, ohne daß es zu einer erheblichen Lymphozytose im Blute zu kommen braucht.

Für die chemotaktische Anwesenheit von Eos. in der Darmwand spricht das vollständige Verschwinden dieser Zellen beim Hunger. Wirkliche Bildungsstätten gehen doch nicht auf so geringe, im Bereiche des Physiologischen liegende Änderungen vollständig zugrunde.

Literatur über Tagesschwankung, Verdauungsleukozytose und L.-Zahl bei veränderter Kost.

Adelberger, Zeitschr. f. Kinderheilk. **29**, 156, 1921 — Argand et Billard, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1911, S. 740 (Inanition). — Asher, 15. intern. Kongr. f. inn. Med. — Bontoff, Beitr. z. klin. Chirurg. **92**. 1914. — Brasch, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **10**, 387. 1912. — Brauning, Zeitschr. f. Physiol. **4**. 1909. — Burian u. Schur, Wien. klin. Wochenschr. 1897. — Chartheris, Lancet 1907. — Ciaccio et Pizzini, Arch. de méd. exp. **17**. 1905. — Durante, Jahrb. f. Kinderheilk. **55**. — Ehrlich, Die Anämie. I. Aufl. — Elfer, Fol. haematol. **1**, 105. — Ellermann u. Erlandsen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. — Erdely, Zeitschr. f. Biol. **46**. — Ferber, S. 140. — Galambos, Fol. haematol. **13**, 153. 1912. — Goodall u. Paton, Journ. of physiol. **33**. 1905. — Grawitz, Lehrbuch. IV. Aufl. — Groll, S. 140. — Heidenhain, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **43**. — Hirt, Müllers Arch. 1856. — Hoffmeister, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **22**. 1887. — Japha, Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. — Källmark, Fol. haematol. A. **11**, 411. — Keuthe, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 15. — Klieneberger u. Carl, Zeitschr. f. inn. Med. 1910. — Lämpe u. Saupe, Münch. med. Wochenschr. 1918; 1920, S. 1468. — Lassablière et Richet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1911, S. 637. — Lerensky, Fol. haematol. **9**, 12. — Lesné et Langle, Kongreß-Zentralbl. **20**, S. 390. — Mauriac, Paris méd. 1921, S. 407. — Minoukhine, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1913, S. 463. — Moro, Arch. f. Kinderheilk. **40**. 1910. — Müller, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**. 136. 1920. — Müller, Charlotte, Med. Klin. 1910. — de Napoli, Fol. haematol. **7**, 73. — Okuitschitz, Ach. f. exp. Pathol. u. *Pharmakol.* **31**. 1894. — Pirone, Sperimentale 1907; Arch. de biol. **61**. — Pohl, Arch.

f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 25. 1889. — Reinert, Leipzig 1891. — Richet, Presse méd. 1913, S. 537. — Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose. Leipzig 1892 (hier besonders viel ältere Literatur). — Rosenstern, Monatsschr. f. Kinderheilk. 8 (Säugling, Salzzufuhr, neutrophile Leukozytose). — Rothacker, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 839. — Scheinermann, Inaug.-Diss. Straßburg 1914. — Schiff und Stransky, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1255. — Schwenkenbecher u. Siegel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 92. 1908. — Sirenskly, Fol. haematol. 6, 175. — Vanttenberghe et Breton, Arch. de méd. exp. 1905. — Weill, Cpt. rend. de la soc. de biol. 83, 639. 1920. — Wernstedt, Monatsschr. f. Kinderheilk. 9. — Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. 23. 1893. — Zollikofer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 69.

2. Die Graviditätsleukozytose.

Virchow hatte eine Zunahme der L. in der Gravidität angenommen und entsprechend seinen Vorstellungen über die Genese der Leukozytose auf eine Schwellung der Inguinal- und Lumbaldrüsen zurückgeführt; Nasse dagegen hatte zur Erklärung an eine Steigerung des Stoffwechsels gedacht. Als dann später mit Zählkammer und Mischpipette die L.-Zahl der Schwangeren exakt bestimmt wurde, da kamen außerordentlich divergierende Mitteilungen.

Nach einigen Autoren sollte eine Leukozytose konstant sein (Hiffard und White nach Grawitz), nach anderen nur bei Erstgebärenden sicher nachweisbar sein (Rieder), nach einer dritten Reihe von Autoren wäre überhaupt nur eine hochphysiologische Zahl, aber nicht eine wirkliche Leukozytose vorhanden (Wild, Zangemeister und Wagner, Greco, Ascoli und Esdra, Payer, Hahl). Arneth endlich fand bei sorgfältiger Technik nur geringe Zunahme der N. bei Erstgebärenden, bei Mehrgebärenden keine regelmäßigen Verhältnisse, sogar manchmal Verminderung.

Zweifellos haben die älteren Untersuchungen zu unrichtigen Ergebnissen geführt, weil einmal die täglichen Schwankungen nicht berücksichtigt worden sind, und wohl ganz besonders deshalb, weil zu kleine Kammern (Thoma-Zeißsche mit nur einem Feld!) benutzt wurden und die Bestimmung nicht auf einer genügend großen L.-Zahl basierte. Die neueren Resultate zeigen jetzt Übereinstimmung mit dem Ergebnis, daß eine wirklich nennenswerte Leukozytose nicht besteht und nur, zumal bei Erstgebärenden, hochphysiologische Werte die Regel bilden (Dietrich, Doi u. a.). Die unbedeutende Vermehrung beruht nach Arneth auf einer Zunahme der N. In eigener Beobachtung betrug sie ca. 2000—3000 N. und war für genaue Blutbefunde doch recht auffällig.

Es stellt die ganze Graviditätsleukozytose lediglich eine geringe aber oft deutliche Steigerung infolge Zunahme der vitalen Prozesse dar.

Im Verlauf der Geburt ist eine ansehnliche neutrophile Leukozytose bis über 20 000 vorhanden und wohl zum Teil als posthämorrhagische, zum Teil als entzündliche L.-Vermehrung infolge der Quetschungen zu deuten.

Die Stärke der Wehen soll nach Hahl, Birnbaum, Zangemeister und Wagner die Menge der L. erhöhen.

Im Wochenbett findet rasch ein Ausgleich der Störung statt.

Die Angabe von Zangemeister und Wagner, daß durch Nachwehen wiederum ansehnliche Steigerungen bedingt werden, so daß im Puerperium aus den L.-Befunden nicht leicht auf Komplikationen geschlossen werden könne, halte ich der gründlichen Nachprüfung für dringend bedürftig.

Bei der Menstruation zeigt sich nach Dirks in der Hälfte der Fälle geringe Lymphozytose und bei zwei Drittel etwas Anstieg der Eos. Gumprich fand das Hb. unverändert, R. und L. unregelmäßig schwankend und die L. öfters erhöht. Die letztere Angabe kann ich bestätigen.

3. Die Leukozytose der Neugeborenen.

Die abnorm hohe Zahl der weißen Blutkörperchen (10 000—20 000, Mittelwerte vieler Autoren 17 000—19 000, Minimum 7600—11 930, Maximum 32 500, Slawik 11 200, Mittel aus 82 Zählungen) beim Neugeborenen ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt (Hayem, Schiff, Beyer, Rieder,

Perlin, Fehrsen, Takasu, Gundobin, Zangemeister und Meissl, Arneth usw.).

Schon nach wenigen Tagen tritt ein erheblicher Abfall auf, und zwar beträgt nach Takasu das Mittel für den 5.—11. Tag noch 14 370 gegenüber 18 000 in den vier ersten Tagen.

Auch diese Leukozytose ist eine neutrophile. Carstanjen erhielt im Mittel für den 1. Tag 73½%, am 3. Tage 66%, am 6. Tage 42%, am 9. Tage noch 36% polymorphkernige Zellen, Takasu am 1.—4. Tage 44—48% Polymorphkernige, am 5.—11. Tage 27,6—79%. Nach Slawik dominieren die 𝔏. vom Ende der ersten Woche an und finden sich bei zu früh Geborenen einzelne Knochenmarksriesenzellen.

Als Ursache kommen in Betracht die Momente der Geburt selbst, dann die völlig veränderte Ernährung und die anderen Bedingungen der Außenwelt.

Die Plättchen erreichen nach Slawik im Mittel 320 000 (202 000—616 000) mit Maximum am 4.—6. Tag und zeigen große Variabilität.

Literatur über die Leukozytose während der Gravidität und beim Neugeborenen.

Ardachi, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **17**. 1912. — Arneth, Arch. f. Gynäkol. **74**. 1904. — Ascoli u. Esdra, Fol. haematol. 1904, S. 543. — Beyer, Inaug.-Diss. Bern 1881. — Birnbaum, Arch. f. Gynäkol. **74**. 1904. — Carstanjen, Jahrb. f. Kinderheilk., N. F. **52**. 1900. — Dietrich, Arch. f. Gynäkol. **94**, 383. — Dirks, Arch. f. Gynäkol. **97**, 583. 1912 (Menses, Menopause). — Doi, Arch. f. Gynäkol. **98**, 136. 1912. — Fehrsen, S. 94. — Greco, Fol. haematol. 1904, S. 543. — Gumprich, S. 94 (Menses). — Gundobin, Jahrb. f. Kinderheilk. **35**. 1893. — Hahl, Arch. f. Gynäkol. **67**. 1902. — Halla, Zeitschr. f. Heilk. **4**. — Hayem, Lehrbuch. — Heymann, S.-Ref. S. 94. — Hofbauer, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1897 (Suppl.). — Monatscheff, Arch. f. Gynäkol. **36**. — Naumincini, Fol. haematol. **1**, 541. — Payer, S. 95. — Perlin, S. 94. — Rieder, S. 258. — Schiff, Jahrb. f. Kinderheilk. **54**. 1901. — Schwinge, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **73**. 1898. — Sieben, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **19**. 1914. — Slawik, Zeitschr. f. Kinderheilk. **26**, 210. 1920. — Takasu, Arch. f. Kinderheilk. **39**. 1904. — Thompson, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1904. — Viereck, S. 94. — Wild, Arch. f. Gynäkol. **53**. 1897; Inaug.-Diss. Zürich 1897. — Zangemeister u. Meissl, S. 95. — Zangemeister u. Wagner, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 31.

4. Die Leukozytose nach körperlichen Anstrengungen und thermischen Reizen.

Nach stärkeren körperlichen Anstrengungen und Märschen werden erhöhte 𝔏.-Zahlen gefunden, ein Grund, genaue Blutuntersuchungen stets am Morgen und unter Vermeidung körperlicher Arbeit vorzunehmen.

Wagner und Rosenthal haben diese Zunahme nach körperlicher Arbeit mit folgenden Resultaten belegt: Vermehrung nach halbstündigem Rudern von 4400 auf 11 200 oder von 7500 auf 11 700. Rosenthal fand nach 10 Min. eine starke Steigerung der 𝔏. bis zu 3000, bei geringem Anstieg der N., nachher 𝔏.-Abnahme und N.-Vermehrung.

Daraus werden nun folgende Schlüsse gezogen: Zuerst tritt eine Beschleunigung des Lymphstromes ein, was durchaus wahrscheinlich erscheint; dann aber sollen sich die 𝔏. in N. umwandeln. Daß dafür keine histologischen Bilder beigebracht werden können, muß selbst von diesen Autoren zugestanden werden, aber man beobachte eben das Blut „nicht im physiologischen Zustand" und es „sei aus dem Zusammenhang gerissen" und der ganze Vorgang verlaufe „sehr rasch", alles vage Konstruktionen!

Grawitz bezeichnete diese Leukozytose als myogene. Er stellt sich vor, es sei eine echte Zellvermehrung durch Stoffe der Muskeltätigkeit und der Zweck sei Entgiftung von Muskelsubstanzen.

Ich kann diesen Ansichten nicht zustimmen. Einmal ist ja selbst die rein mechanische initiale Einschwemmung der 𝔏. verkündet worden und damit die Mitbeteiligung anderer Momente als nur der im Muskel gebildeten Stoffe zugegeben. Sodann ist gewiß bei so stark

erhöhter Herz- und Lungentätigkeit auch eine mechanisch oder zirkulatorisch bedingte Zufuhr von Knochenmarkselementen wahrscheinlich, wird ja doch auch die physiologische Tagesschwankung von Ellermann und Erlandsen auf die zunehmende Herztätigkeit zurückgeführt. Auch durch die erhöhten Anforderungen an Herz, Lunge, Zirkulation, Stoffwechsel können viele Momente für Leukozytose neben des allein in den Vordergrund geschobenen Einflusses von im Muskel gebildeten Substanzen zur Einwirkung gelangen. Der Ausdruck „myogene Leukozytose" ist daher irreführend, und eine analoge Namengebung nach Organen in anderen Fällen würde zu den unmöglichsten Konsequenzen führen.

Wohl fast alle Autoren (z. B. Liberow) erblicken in dieser neutrophilen Leukozytose eine myelogene, auf bestimmte Reize gebildet, aber nur zum Teil von Muskelsubstanzen veranlaßt, womit ja vortrefflich stimmt, daß nach Grawitz diese „myogene" Leukozytose fehlt, bei bereits bestehender entzündlicher Leukozytose und bei schwerer Erschöpfung. Dann ist eben der Reiz auf das Knochenmark unter dem Schwellenwert der schon vorhandenen Reize, oder sollen dann etwa keine ℒ. mechanisch ausgeschwemmt werden oder die Umwandlung von ℒ. zu N. unmöglich sein?

Auf die Hypothesen der Entwicklung von ℒ. in N. trete ich nicht eingehender ein. Wir wissen, daß der Übergang von lymphoiden Zellen zu N., die Umwandlung der Myeloblasten zu unreifen, halbreifen, reifen Myelozyten und Metamyelozyten langsam erfolgt und leicht demonstriert werden kann. Es ist deshalb vage Konstruktion, daß andere lymphoide Zellen, die Lymphozyten, rasch ohne auffindbare Zwischenstadien in N. sich verändern.

In das gleiche Kapitel gehört wohl die *Schreileukozytose* bei Kindern als Lymphozytose (Hess und Seyderhelm) und die *Erstickungsleukozytose* (Fränkel und Hochstetter), bei der auch anfänglich eine Lymphozytose (schon in 3 Min. +68%) eintritt und nachher Vermehrung der N., nach den Autoren ohne nachweisbare Abhängigkeit von der Lymphozytose. Nach Hochstetter zeigt sich die Lymphozytose nur bei Vorhandensein von Krämpfen, und er deutet die nachfolgende N.-Vermehrung als Knochenmarksreaktion gegen die Autointoxikation. Hierher zählt ferner die Vermehrung der Leukozyten schon bei aufrechter Körperhaltung (Stehen niedrigere Zahl als Liegen) im Gegensatz zum Liegen (Joergensen, Hasselbach und Heyerdahl). Als Erklärung wird herangezogen die veränderte Zirkulation und die Modifikation der Herzarbeit. Muskeleinflüsse können nie in Betracht kommen, wenn, wie bei Joergensen, die Haltung lediglich passiv verändert wird.

In dieses Kapitel der scheinbaren Leukozytosen zähle ich ferner die *Vermehrung der L.* auf *Adrenalin* (siehe S. 218).

Hierher sind auch die Leukozytosen bei *konvulsiven Geisteskrankheiten* und nach *epileptischen Anfällen* zu zählen, über die bereits eine große Literatur vorliegt.

Auch hier tritt nach dem Anfall Lymphozytose auf. Einzelne Autoren glauben schon vor dem Anfall eine Vermehrung der N., andere der ℒ. oder der Eos. zu finden und kommen zu sehr kühnen Erklärungen der Epilepsie als Autointoxikation oder als anaphylaktische Erscheinung. Es sind aber auch bei Paralyse und Dementia praecox ähnliche Ergebnisse der L.-Schwankungen festgestellt und dafür viele Hypothesen zur Erklärung vorgebracht, obwohl die Resultate der einzelnen Untersucher sehr verschieden ausfallen.

Bei Tetanus ist übrigens trotz der lange andauernden Kontraktionen, aber bei ruhiger Zirkulation und Atmung, eine Leukozytose nicht konstant.

Jaedicke will den hysterischen Anfall durch das Fehlen der Leukozytose von der Epilepsie abgrenzen, selbst bei Petit mal.

Nach *thermischen Reizen* beobachtet man rasch auftretende, aber auch rasch wieder verschwindende Variationen der L.-Zahl.

Rovighi fand bei Kaninchen die Menge der L. etwa auf das Doppelte erhöht, wenn dieselben eine Herabsetzung der Körpertemperatur um 3° durch ein Bad von 30° erfahren hatten. Aufenthalt im Thermostaten von 39° und damit Erhöhung der Körpertemperatur um 3° reduzierte die L. auf zwei Drittel. Analoge Resultate zeigten sich bei kalten und warmen Bädern beim Menschen, z. B. bei Typhuskranken.

Friedländer beobachtete L.-Vermehrung auch bei lange anhaltender Kälte, selbst bei R.-Verminderung und Abnahme des spezifischen Gewichtes, so daß es sich hier (Grawitz) gewiß um Vasomotorenlähmung und Verdünnung des Blutes durch Aufnahme von Gewebsplasma gehandelt haben muß.

Die genauesten Untersuchungen auf diesem Gebiete liegen bisher von E. Becker vor, der sowohl das Kapillarblut wie das Blut der Vena mediana untersucht hat. Er überzeugte sich, daß nach kalten Duschen und kalten Bädern zwar die R. in Kapillaren und Venen eine gleichmäßige Zunahme erfahren, die L. dagegen in den Kapillaren zumeist eine erhebliche Vermehrung, in den Venen aber meist eine Verminderung erleiden. Alle diese Veränderungen waren schon nach 1—2 Stunden wieder ganz vorüber. Becker kommt zu der Auffassung, daß bei Kälteeinwirkung eine Zurückhaltung der L. in den Kapillaren durch Randschichtstellung eintreten müsse, die eine spezifische Wirkung der Kälte sei.

Nach Krebs und Meyer erfolgt beim Schwitzen in Heißluft- und elektrischen Glühlichtbädern eine Zunahme der weißen Zellen, nicht aber beim Schwitzen in heißen Wasserbädern.

Für die Erklärung aller dieser Verhältnisse genügen die vorliegenden Studien nicht. Es sollte das Blut nach morphologischen und besonders auch physikalischen Methoden gleichzeitig analysiert werden.

Vorher wird man kaum zu einem vollen Verständnis gelangen. Die bisher gefundenen Werte variieren auch ungeheuer; so schwankt die L.-Zunahme nach kalter Dusche bei Becker zwischen 4 und 122%! Sicher ist bisher nur, daß die Vermehrung der L. nach Kälteeinwirkung nicht ausschließlich auf vasomotorische Verdünnung oder Eindickung des Blutes zurückgeführt werden kann, weil die Zunahme dafür im allgemeinen viel zu bedeutend ist.

Selbst auf Sonnenbestrahlung (Aschenheim) wird Leukozytose und *L*.-Zunahme beschrieben, ebenso von Königsfeld nach künstlicher Höhensonne.

Die Leukozyten zeigen *im Hochgebirge* nach den Untersuchungen von Ruppaner niedrige Werte mit absoluter Verminderung der Neutrophilen, aber relative und absolute Zunahme der *L*. Bei Übergang ins Hochgebirge entsteht aber in der 2. und 3. Woche eine Akklimatisationsleukozytose.

Aus all diesen Befunden geht hervor, daß eine Blutuntersuchung nur in den Morgenstunden und auch hier nur bei Vermeidung aller jener Faktoren vorgenommen werden darf, die zu scheinbaren Leukozytosen führen können.

Literatur über scheinbare Leukozytose nach Körperbewegungen, Krämpfen, thermischen Reizen usw.

Aschenheim, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u Ärzte 1913; Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 87. 1913 (Sonnenbestrahlung); Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **22**, 22, 1921. — Becher, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. 1919; Med. Klin. 1920, S. 1086. — Becker, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **70**. 1901. — Bossard, Schweiz. Arch. f. Neurol. **1**. 1917 (Epilepsie). — Bruce u. Peebles, Journ. of mental science 1904 (Epilepsie). — Burchardt, Strahlentherapie **12**, 808, 1921. — Burrow, Zit. in Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Med. 1899 (Epilepsie). — Clark, Americ. journ. of hyg. **1**, 39. 1921 (Licht). — Falkenheim, Kongr. f. inn. Med. 1914 (Epilepsie). — Fränkel u. Hochstetter, Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 36. — Friedländer, Kongr. f. inn. Med. 1897. — Gaspero, Arch. f. Psych. **59**. 1918 (Epilepsie). — Goldstein u. Reichmann, Neurol. Zentralbl. 1914, Nr. 6 (Dem. praecox). — Gordon, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 924 (Wärmeeinfluß, Eindickung). — Gorrieri, Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **15**, 443. 1913 (Epilepsie). — Grawitz, Lehrbuch. IV. Aufl. Fol. haematol. **9**, 174; Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 29. — Hartmann, Verhandl. d. Ges. dtsch. Nervenärzte 1912, S. 29 (Epilepsie). — Hess u. Seyderhelm, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 926 (Schrei-L.). — Hochstetter, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **40**. 1910. — Itten, Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **24**. 1914 (Psychosen). — Jackson, Journ. of mental science **60**. 1914. — Jaedicke, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20 (Krämpfe). — Joergensen, Cpt. rend. de la soc. de biol. **83**, 689. 1920; Zeitschr. f. klin. Med. **90**, 216. 1920. — Kahlmeter, Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **24**. 1914 (Dem. praecox). — Klippel u. Feil, Fol. haematol. **14**, 35 (Epilepsie). — Königsfeld, Zeitschr. f. klin. Medizin. **91**, 159, 1921. — Krebs u. Meyer, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. **6**. 1903. — Krüger, Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. 1912, S. 101 (Dem. praecox). — Laqueur, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 421. — *Laqueur* u. Löwenthal, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1902. — Liberow,

Fol. haematol. **16**, 266 (Muskelbewegung). — Loewy, Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 41; Zentralbl. f. inn. Med. 1914, Nr. 45 (Epilepsie). — Müller, Gertrud, Fol. haematol. **16**, 60 (Epilepsie). — Naecke, Inaug.-Diss. Jena 1918 (künstliche Höhensonne). — Nieuwenhuysen, Fol. haematol. **12**, 183 (Epilepsie). — Nürnberger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 159, 1921 (intravenöse Infusion). — Pearce nach Boston, Americ. journ. of insanity 1904 (Epilepsie). — Pförtner, Arch. f. Psych. **50**, 574. — Riebes, Zeitschr. f. Psych. 1913, S. 283. — Rovighi, Schmidts Jahrb. 1894, S. 243. — Rovighi u. Secchi, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 31 (Kälte). — Ruppaner, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 105. — Schaps, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 472 (Krämpfe). — Schenk, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 845. — Schlegel, Inaug.-Diss. Jena 1902. — Schlund, Kongr.-Zentralbl. **16**, 37. — Schneider u. Havem, Americ. journ. of physiol. **36**. 1915 (Muskeltätigkeit). — Schnütgen, Zeitschr. f. klin. Med. **64**. — Schrottenbach, Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **31** (Dem. praecox). — Schulz, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1573 (Psychosen); Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. 1914; Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 29. — Weissenfeld, Neurol. Zentralbl. 1921, S. 140 (Epilepsieanfall). — Winternitz, Zentralbl. f. inn. Med. 1893, Nr. 9 u. 49. — Zimmermann, Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **22**. 1914 (Dem. praecox); **28**. 1915 (Epilepsie).

Pathologische Leukozytose.

Unter dem Einflusse der verschiedensten Krankheiten kommen überaus häufig starke Vermehrungen der L.-Zahlen vor. Insbesondere beeinflussen die Toxine der Infektionskrankheiten die blutbildenden Organe und rufen lebhafte Reaktionen des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems hervor. Sodann führen chemische Intoxikationen, Blutungen und Entzündungen zu Leukozytosen, und damit ist die Zahl aller Ursachen noch keineswegs erschöpft. Eine ätiologische Einteilung dieser pathologischen Vermehrungen der L. läßt sich nicht geben, weil eben die Ursachen nur zum Teil erkannt sind.

So spricht man besser von Leukozytose bei Kachexien als von kachektischer Leukozytose, weil zweifellos nicht die Kachexie als solche, sondern die Ursachen der Kachexie zur Vermehrung der L. geführt haben.

Einige Momente der Entstehung von Leukozytosen sind uns aber klar, und so redet man denn mit Grund und Recht von toxischer, infektiös-toxischer und posthämorrhagischer Leukozytose.

1. Die Leukozytose bei Infektionskrankheiten.

Das Auftreten einer L.-Vermehrung bei den Infektionen haben wir als Vorbild einer Leukozytose eingehend erörtert und dazu benutzt, die Lehre der Leukozytose nach Entstehung, Herkunft und Bedeutung zu analysieren. Ich kann also hier ohne weitere eingehendere Begründung kurz das Wichtigste der infektiösen Leukozytose zusammenfassen.

Nach unseren Ausführungen ist das Knochenmark der Entstehungsort der Leukozytose. Die Ursache der Hyperfunktion sind aber nicht die Bakterien der Infektionskrankheit, sondern die Toxine[1]). Diese ergeben im

[1]) Es können aber aseptische Entzündungen an sich schon, ohne die Anwesenheit von Toxinen, Eiterung und Leukozytose erzeugen. Dies gelingt am besten durch sterilisiertes Ol. terebinthinae. Die Vorstellung indessen, daß das Öl als solches, infolge chemotaktischer Eigenschaften, die Leukozytose wachrufe, ist nach den Untersuchungen von Heinz (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**) aufzugeben. Durch derartige Injektionen entstehen nämlich beträchtliche Entzündungen und Nekrosen, und diese bedingen L.-Vermehrung. Nach Heinz gelingt es in keiner Weise, mit Terpentin reine L.-Auswanderung zu erzielen. Terpentin ist kein Leukotaktikum, sondern ein Entzündung, Eiterung und Nekrose erzeugender Körper. Das gleiche gilt für Bakterienkulturen und Aleuronat. Nach diesen Untersuchungen von Heinz gibt es eine reine Chemotaxis nur gegenüber Einzelzellen und Einzelorganismen.

Genau genommen muß man daher neben der infektiös-toxischen noch eine infektiös-entzündliche Leukozytose unterscheiden. Diese entzündliche Komponente kommt aber bei den Erkrankungen gegenüber der schweren Toxinwirkung nicht auf, so daß also doch die Intoxikation die Leukozytenkurve schreibt. Das ist vor allem beim Typhus der Fall, bei dem selbst sehr schwere Entzündungen gewöhnlich ohne Leukozytose verlaufen.

Experiment dieselben Veränderungen wie die Krankheit selbst. Besonders überzeugend ist der Nachweis, daß nach Immunisierung weder im Blute noch im Marke eine Reaktion ausgelöst wird, wenn Toxine oder Infektionskeime benutzt werden. Mithin ist die Leukozytose eine Reaktion des Knochenmarkes auf die Toxine.

Wiederholt habe ich[1]) darauf hingewiesen, daß die Menge der Toxine und die Virulenz für die Art der Reaktion entscheidend sind. Nach zahlreichen klinischen Beobachtungen und sorgfältigen Tierversuchen erzeugen mäßige Toxindosen eine mittelstarke Reaktion, große Mengen eine sehr starke, allzu große aber gar keine Leukozytose. Wir stehen hier den für alle Organe geltenden Gesetzen von Reizung und Lähmung der Funktion, von Suffizienz und Insuffizienz gegenüber.

Dadurch werden scheinbar paradoxe Verhältnisse erklärt, bei denen man bei den schwersten Eiterungen oder Pneumonien im Blute keine Leukozytose findet. Es wäre völlig verfehlt, alsdann mit Grawitz und Benneke an einen anderen Ursprung der Zellen des Eiters oder der Pneumonie als aus den blutbildenden Organen zu denken. Dafür fehlen alle Grundlagen; wohl aber hat Federmann selbst für die foudroyantesten Fälle perityphlitischer Affektion gezeigt, daß die anfänglich sehr starke Leukozytose rasch infolge eintretender Insuffizienz durch zu große Toxindosis verschwindet.

Damit ist auch klar, daß trotz Bestehens einer Eiterung die *L.*-Zahl niedrig sein kann, wenn einmal schon das Versagen der Zytogenese eingesetzt hat. Mithin *gibt eine einzige Blutuntersuchung lediglich Aufschluß über die momentane Reaktion*, sagt aber nichts darüber aus, was vorher geschehen ist. Die eingehende klinische Analyse des Falles gestattet indessen gewöhnlich, rasch zu einem Urteil zu kommen und herauszufinden, ob eine unerwartet geringe Reaktion auf schwacher Infektion oder auf zu schwerer Vergiftung beruht. Die schwere Infektion hat dann schon zahlreiche andere Funktionen der Körpers getroffen und Anzeichen der Vasomotorenlähmung, Schädigung der Herzfunktion oder des Gehirns erzeugt. Die sorgfältigste klinische Analyse gestattet daher erst die richtige Fragestellung für die Deutung des Blutbefundes.

Die Chemotaxis allein erklärt die Leukozytose nicht genügend und namentlich biologisch nicht ausreichend[2]). Sie ist erst ein sekundärer Prozeß bei Suffizienz der die Leukozytose erzeugenden Organe und betrifft den Mechanismus, aber nicht die Ursache der Erscheinung.

Einige Infektionskrankheiten (Typhus und Masern) erzeugen für gewöhnlich keine Leukozytose, sondern Leukopenie. Hier bedingen die Toxine rasch Lähmung der Funktion des Knochenmarkes; die meisten Infektionskrankheiten dagegen erzeugen starke Markreizung und damit Leukozytose. Ohne Berücksichtigung der möglichen funktionellen Insuffizienz ergibt sich folgende Einteilung:

I. Infektionskrankheiten mit Leukozytose:

Pneumonien, ganz besonders die kruppöse, aber auch katarrhalische, Pertussispneumonie usw.

Eiterungen, solange sie aktiv und progressiv sind (Perityphlitis, Abszesse, eitrige Peritonitis, Empyem usw.).

Meningitis cerebrospinalis contagiosa (natürlich auch eitrige Meningitis, dagegen tuberkulöse nur selten).

---

[1]) Naegeli, Über die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1905.

[2]) Bordet (Ann. de l'inst. Pasteur 1896) nimmt an daß die L. zu virulenten Bakterien negative, zu nicht virulenten positive Chemotaxis haben. Wie sollte dann aber bei der gleichen Krankheit und den gleichen Bakterien, selbst bei demselben Patienten, ein verschiedenes Verhalten der L. zu erklären sein? Zudem liefert ja die experimentelle Pathologie Gegenbeweise in Menge.

Cholera.	Skarlatina.
Variola (nicht immer).	Erysipelas.
Varizellen (inkonstant).	Diphtherie.
Pertussis.	Sepsis (oft Insuffizienz).
Polyarthritis acuta.	Syphilis.
Polyneuritis acuta.	Fleckfieber.

II. Infektionskrankheiten ohne Leukozytose.

Typhus abdominalis.	Rotz.
Morbilli.	Influenza, Grippe.
Rubeolen.	Parotitis epidemica.
Tuberkulose (unkompliziert).	Heine-Medinsche Krankheit.

Leukozytose bei den Krankheiten der Gruppe II deutet auf Komplikationen.

III. Infektionskrankheiten mit temporärer Leukozytose:

Akute Malaria. Leukozytose beim Schüttelfrost, nachher Leukopenie.

2. Die Leukozytose bei Intoxikationen (toxische Leukozytose).

Analog den Toxinen können viele chemische Körper Leukozytose erzeugen, so die Organextrakte kernreicher Gewebe und die Nukleine, dann zahlreiche Medikamente, wie Kollargol, Antipyrin, Antifebrin, Phenazetin, Kampfer, Digitalispräparate, Blutgifte wie Kali chloricum, Pyrodin, Pyrogallol, Benzolderivate, Salvarsan.

Von Zimtsäure (Hetolinjektionen) habe ich im Gegensatz zu Landerer nie eine Reaktion gesehen, ebensowenig Rebsamen (Inaug.-Diss. Lausanne 1901).

Bei schweren Krankheiten ist eine Änderung des Blutstatus durch Medikamente wohl nur sehr selten möglich. Das neue Moment vermag gegen die übermächtigen Faktoren des Leidens selbst nicht aufzukommen.

3. Die Leukozytose bei Blutungen (posthämorrhagische Leukozytose).

Kurze Zeit nach einer Blutung enthält die Zirkulation eine ansehnliche Vermehrung der L., parallel dem Auftauchen junger R. und Erythroblasten. Nach einigen Tagen sind gewöhnlich wieder normale Befunde zu erheben. Hössli weist auf hohe Leukozytose bei intraperitonealen Blutungen hin (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**, 630. 1914).

Vermehrt sind die N., dazu kommen einige junge unreife Formen, auch Myelozyten. Auch hier handelt es sich um eine Hyperfunktion des roten Knochenmarkes, das den Blutverlust ersetzen muß.

Ido und Suzuki zeigten bei experimentellen posthämorrhagischen Leukozytosen durch überaus sorgfältige Untersuchungen, daß nach Blutentzug eine erste Vermehrung der L. in der 2. Stunde einsetzt, in der 5. Stunde auf einem Maximum ankommt und mit der 8. Stunde zurückgeht. Dies ist die Entleerung der Reserven im Knochenmark. Eine zweite Vermehrung erfolgt als Neubildung zwischen der 25.—45. Stunde nach Blutentzug (Japan. Lit.: Daiyaku-Zasshi **12**. 1919).

4. Die Leukozytose bei malignen Tumoren.

Karzinome und Sarkome können Leukozytosen hervorrufen; doch ist das wenig konstant, da die Tumoren meist nicht an sich, sondern erst bei Hinzutreten spezieller Momente die Vermehrung der L. bedingen, z. B. durch starken Zerfall, Verjauchung der bösartigen Geschwülste, wodurch offenbar toxische Produkte resorbiert werden.

Metastasierung im Knochenmark kann starke Leukozytosen wachrufen und besonders viele unreife Zellen ins Blut bringen (s. Abschnitt Karzinom). Dies sah ich 1900 bei Lymphosarkomatosis mit 50 000 L., zumeist N., und diagnostizierte das Ergriffensein des Markes; dann ist es von Kurpjuweit (Dtsch. Arch. f. klin. Med. 77. 1903) für metastatisches Knochenmarkkarzinom nachgewiesen worden. Durch die eigenartige Leukozytose mit auffällig viel unreifen Formen konnte ich öfters zunächst völlig unklare Fälle richtig als Knochenmarkkarzinosis deuten, z. B. einen Fall, bei dem die behandelnden Ärzte zwischen Spondylitis tuberculosa, Ulcus ventriculi, Cirrhosis hepatis und perniziöser Anämie geschwankt hatten.

5. Die Leukozytose bei Kachexien

ist durch die Grundkrankheit bedingt. Es gibt viele schwere Kachexien ohne jede Vermehrung der L. Mithin ist der Begriff der kachektischen Leukozytose aufzugeben. Dasselbe gilt für die

6. Leukozytose der Agone

die keineswegs regelmäßig auftritt und oft vermißt wird. Mithin ist es auch hier nicht die Agone, die, wie Litten gemeint hat, an sich die Vermehrung bedingt, sondern die Krankheit selbst. Diese Auffassung hat durch eine Reihe von Untersuchungen auch Arneth vertreten (Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27), s. ferner Dolde (Inaug.-Diss. Straßburg 1918).

So viel ist indessen von dieser agonalen Leukozytose doch noch zu retten, daß in einzelnen Fällen sub finem vitae das Knochenmark die ihm normalerweise innewohnende Fähigkeit verliert, unreife Zellen von der Zirkulation zurückzuhalten. Man kann daher kernhaltige R., Myelozyten und andere unfertige Elemente in der Agone zum ersten Male auftauchen sehen (Abb. Taf. XIX, unten) und jetzt wirklich auch ab und zu eine sehr beträchtliche L.-Vermehrung finden, die vorher gefehlt hatte. Die Befunde des Leichenblutes können also nur mit Reserve gedeutet werden.

Die Leukozytenschwankungen in der experimentellen Pathologie und bei Röntgen-, Radium- und Sonnenbestrahlungen.

Die Injektion von Toxinen und anderen nicht indifferenten Substanzen ruft beim Versuchstier anfänglich eine Verminderung der Blut-L. hervor durch Zurückhaltung in den Kapillaren der Lunge und Leber. Beim Kaninchen erfolgt zuerst eine starke Abnahme der pseudoeosinophilen L., darauf eine Reduktion der *L*. Die Dauer der Leukopenie hängt von dem verwendeten Toxin ab. Ist dasselbe imstande, z. B. beim Kaninchen, eine Insuffizienz der leukopoetischen Organe zu schaffen, wie vor allem Typhustoxin (eig. Beob.), so hält diese initiale Verminderung viele Stunden an. Hat aber das Toxin diese hemmende Wirkung nicht, so wird die Leukopenie bald von einer Leukozytose abgelöst.

Verwendet man wenig differente Stoffe, wie sterile Bouillon, so ist die initiale Verminderung der Blut-L. gering, ja problematisch. Toxininjektionen beim vorher immunisierten Tier sind wirkungslos.

Das genauere Studium der Blutveränderungen zwingt uns, von der initialen Leukopenie abgesehen, eine spezifische Beeinflussung der Leukopoese durch die Toxine anzunehmen, anders lassen sich die konstanten Befunde gar nicht deuten. Siehe die unter meiner Leitung ausgeführte experimentelle Arbeit von Studer (Inaug.-Diss. Zürich 1903).

Bei solchen Untersuchungen ist an den möglichen Einfluß anderer Ursachen von Leukozytosen zu denken, so an Eiterungen, Blutungen usw. Aber auch starke Abkühlung durch stundenlange Fesselung des Tieres, nicht indessen die Fesselung als solche, angeblich auch starke Aufregungen durch Erschrecken der Tiere, verändern das Blutbild. Gegenüber den Angaben solcher psychisch ausgelöster Abnormitäten verhalte ich mich

indessen sehr skeptisch. Bei ausgedehnten Erfahrungen auf dem Gebiete der experimentellen Pathologie habe ich bisher etwas Derartiges nicht erlebt.

Die früher vielfach studierte positive oder negative Chemotaxis von Substanzen in Kapillarröhrchen ist in der theoretischen Grundlage des Versuchsproblems unsicher. Auch sind offenbar viele technische Fehler früher nicht vermieden worden.

Die Beeinflussung der Leukämie durch Röntgenstrahlen hat viele experimentelle Untersuchungen über Röntgen- und Radiumwirkung angeregt.

H. Heineke bestrahlte Mäuse, Meerschweinchen und Ratten in Kästen, in denen sie sich frei bewegen konnten, in einer Entfernung von 10—25 cm mit Röntgenstrahlen und erhielt schon nach sehr kurzer Zeit (wenige Stunden) außerordentlich hochgradige Zerstörungen der 𝓛. des lymphatischen Gewebes, die innerhalb 24 Stunden ablaufen. Zuerst in den Keimzentren, nachher in den ruhenden Zellagern zerfallen die 𝓛. zu Schollen, und diese werden von Phagozyten aufgenommen. Schon ganz kurze Zeit nach dem Kernzerfall tauchen 3—4 mal größere epitheloide Zellen auf, wiederum zuerst im Keimzentrum. Sie ordnen sich zwiebelförmig, verlieren allmählich ihren Charakter und werden Bindegewebszellen. In dieser Weise wird nach kurzer Bestrahlung alles lymphatische Gewebe der Lymphknoten, der Milzfollikel, der lymphatischen Gebilde des Darmes usw. vernichtet. Im Knochenmark treten etwas später als in Lymphknoten und Milz ebenfalls Kerndegenerationen auf, aber in geringer Zahl, die nach Heineke die dem Knochenmark selbst angehörigen 𝓛. befallen sollen.

Vor allem wichtig ist die Tatsache, daß die „Pulpazellen" der Milz und die eigentlichen Knochenmarkzellen sich wesentlich anders verhalten. Beide Zellen lassen während der Zeit, zu der die Revolutionen an den Lymphfollikeln vor sich gehen, keine Veränderungen erkennen (abgesehen von der Zerstörung der Mark-𝓛.). Erst nach 2 bis 3 Tagen beginnen in Milzpulpa und Knochenmark (hier zuerst die ungranulierten Zellen) allmählich zu zerfallen. Den Höhepunkt erreichen diese Alterationen nicht wie im lymphatischen System schon in 24 Stunden, sondern erst nach Tagen, wenn die Tiere dem Tode nahe sind.

Heineke spricht vom verschiedenen Verhalten der Zellen des lymphatischen Systems einerseits und der Milzpulpa und des Knochenmarkes andererseits. Die ersten zerfallen ohne Latenzzeit rasch in elektiver Weise, bevor andere Organe geschädigt sind, die letzteren nach längerer Latenzzeit fast erst dann, wenn eine Hautreaktion zutage tritt. In ziemlich kurzer Zeit liegen durch Regeneration wieder annähernd normale Verhältnisse vor.

In einer zweiten Studie hat Heineke an Untersuchungen des Knochenmarkes den zeitlichen Unterschied zwischen den Degenerationen an lymphatischen (?) und myeloischen Zellen nicht mehr so bedeutend gefunden. So sah er beim Meerschweinchen zuerst 𝓛. (?), nach 5 Stunden auch ungranulierte Myelozyten (= Myeloblasten), nach 10 Stunden dann Eos. und Ma., Riesenzellen, neutrophile Myelozyten und zuletzt N. zerfallen. Nach 15 Stunden zeigten die ungranulierten Markzellen viele Mitosen. Das Maximum der Zellarmut trat nach 5—6 Tagen auf. Zuerst erschienen bei der Regeneration wieder ungranulierte Zellen, kleine, ähnlich den 𝓛., und größere. Die granulierten Markzellen zeigten sich am spätesten.

Den großen Unterschied zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe haben auch Aubertin und Beaujard bestätigt, indem sie bei gleicher Dosis im lymphatischen System 𝓛.-Nekrose, im myeloischen aber deutliche Hyperplasie festgestellt haben.

Jagic, Schwartz, Siebenrock und Aubertin u. a. zeigten im Blute bei Berufsradiologen dauernde erhebliche Reduktion der L., besonders der N., Vorwiegen von 𝓛. und Auftreten von lymphatischer Leukämie in mehreren Fällen. Aubertin fand neben diesem Typus der Leukopenie mit Lymphozytose aber auch einen zweiten Typus bei Berufsradiologen mit Neutrophilie und Eosinophilie.

Außer durch Entstehung von lymphatischer Leukämie sind die Berufsradiologen bei mangelndem Schutz aber auch durch den Tod an aplastischer Anämie (Gavazzeni) bedroht.

Auch bei intensiven therapeutischen Bestrahlungen treten starke Blutveränderungen ein, die sorgfältige Kontrolle erfordern (Tiefenbestrahlung: Heineke).

Bei der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die blutbildenden Organe kommt eine primäre oder eine sekundäre Beeinflussung in Frage.

Im letzteren Falle wird an die Entstehung eines Röntgentoxins durch den L.-Zerfall gedacht.

Heineke nimmt direkte Zerstörung der L. im Blute und in loco an, keine sekundäre im Knochenmark und den Lymphknoten; denn alle Zerstörungen traten nur in den bestrahlten Gebieten auf. Von Zytotoxinen konnte er nichts wahrnehmen. Die Möglichkeit, daß solche entstehen, läßt er offen.

Linser und Helber, Curschmann und Gaupp halten die Entstehung eines Röntgentoxins im Blute durch den primären Zerfall der Blut-L. für die Ursache der L.-Abnahme. Später sollten auch die Organ-L. zugrunde gehen. Dieses Toxin wurde nachgewiesen durch die Eigenschaft des Serums bestrahlter Menschen, gegenüber Tierblut leukolytisch zu wirken, und durch das Fehlen der Leukolyse, wenn das Serum durch Hitze (60°) inaktiviert war.

Klieneberger und Zöppritz, Krause und Ziegler halten aber ein Toxin für ausgeschlossen und nehmen nur die Entstehung toxischer, die Leukopoese beeinflussender Substanzen an, ähnlich wie bei Cholin.

Eine zytotoxische Wirkung ist bei der therapeutischen Anwendung der Röntgenstrahlen sicher, denn man sieht auch leukämische Tumoren indirekt zurückgehen, so auf Milzbestrahlung Verkleinerung der Lymphknoten.

Arneth macht darauf aufmerksam, daß unter der Bestrahlung eine direkte Besserung des Blutbildes im Sinne einer mehr und mehr normalen Funktion auftritt, die nicht allein durch Zerstörung von Zellen erklärt werden kann. Dabei denkt er an eine Hemmung der Zellbildung. Diese Annahme ist in der Tat nicht zu umgehen, und Perthes konnte die Verlangsamung der Zellteilung unter Radium- und Röntgenstrahlen beweisen.

Tatsächlich liegt bei den therapeutischen Erfolgen bei Leukämie eine Besserung der Zytogenese, mithin eine biologische Funktionsveränderung vor, die nie allein durch Untergang von Zellen erklärt werden kann. Man muß also eine doppelte Einwirkung annehmen:

I. Direkte Zellzerstörung in den bestrahlten Organen.

II. Indirekte Beeinflussung der nicht bestrahlten Organe im Sinne einer Verlangsamung der Zellbildung und einer Annäherung der Zytogenese zu normalem Modus.

Radium und Mesothorium zeigen ganz analoge Einwirkungen: auf anfängliche Leukozytose folgt Leukopenie und Abnahme der N.

Das *Blut* des mit *Radiumtherapie* beschäftigten Personals zeigt nach Mottran starke Abnahme der Neutrophilen und der Lymphozyten, mit der Zeit auch schwere, selbst tödliche aplastische Anämie mit starker Leukopenie.

Leukozytenveränderungen bei Röntgen-, Radium- und Lichtbestrahlungen

(s. auch S. 95).

Arneth, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 38; Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 32. — Arnold, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 5 (Tiefenbestrahlung). — Aubertin, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1912, S. 84; Arch. d'électr. méd. **20**, 150. 1912 (Berufsradiologie); Paris méd. 1914. — Aubertin et Beaujard, Cpt. rend. de la soc. de biol. 7. III. 1908; Fol. haematol. **6**, 31. — Aubertin et Delamarre, Cpt. rend. de la soc. de biol. 14. III. 1908, — Bormann, Inaug.-Diss. Berlin 1919 (Radium, Röntgen). — Curschmann u. Gaupp, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 2409. — Decastello u. Kienböck, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **11**. — Falta, Kongr. f. inn. Med. 1911 (Radium). — Gavazzeni e Minelli, Strahlentherapie **5**. 1914. — Glaubermann, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 35 (Röntgenserumwirkung). — Gudzent u. Halberstaedter, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 633. — Hartmann, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **47**, 131. 1920 (Froschlarven). — Hausmann u. Kerl, Strahlentherapie **11**, 1027. 1920. — Heineke, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1904; Zeitschr. f. Chirurg. **78**. 1905; Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2657 (Tiefenbestrahlung). — Jagic, Schwartz u. Siebenrock, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 27 (Berufsradiologie). — Klieneberger u. Zöppritz, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 18. — Krause u. Ziegler, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **6**. — Langsdorff, Inaug.-Diss. Heidelberg 1919 (Radium). — Levy, Kongr.-Zentralbl., Ref. **2**, 30 (Radium); Strahlentherapie **9** (ultraviolettes Licht). — Lhermitte, Semaine méd. 1912, S. 50. — Linser u. Helber Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**; Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15. — Lossen, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 78. — Mottran, Kongr.-Zentralbl. **12**, 396. 1920; **12**, 419, 420.

— Noorden u. Falta, Med. Klin. 1911, S. 1487 (Radium). — Perthes, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 17. — Portis, Journ. of the Americ. med. assoc. 1915, S. 20 (Röntgenarbeiter). — Russ, Journ. of pathol. a. bacteriol. **23**, 477. 1920. — Schweitzer, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 10 (Mesothorium). — Siegel, Strahlentherapie **11**, 64. 1920. — Taylor, Journ. of exp. med. 1919, S. 53, 75 (Röntgen). — Thies, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1905. — Wagner, Strahlentherapie **11**, 140. 1920. — Ziegler, Die Histogenese usw. Jena 1906. — Zoellner, Strahlentherapie **9** (Röntgen, Thorium).

Die Leukopenie oder Hypoleukozytose.

Die Leukopenie kann nicht als etwas grundsätzlich Verschiedenes der Leukozytose gegenüber gesetzt werden, denn selbst bei geringer Gesamtzahl kann eine spezielle Zellart doch vermehrt im Blute auftreten, z. B. tropische Megalosplenie 5000 L., 24% Eos. = 1200, also nahezu zehnfache Vermehrung. Hypoleukozytose ist also nicht lediglich quantitative Herabsetzung, sondern häufig hochgradige qualitative Veränderung, oft mit pathologischen Elementen in erheblicher Zahl, wobei folgende Möglichkeiten vorliegen:

1. Verminderte Leistung der leukopoetischen Organe infolge geringer Funktionsansprüche, so embryonales Blut und Inanition.

2. Verminderte Leistung durch Abnahme und Erschöpfung der Funktion, so Toxinwirkung bei Typhus, Leberzirrhosen, Anämien, besonders perniziöser Anämie, präagonal bei schwerer Perityphlitis.

Hierher wohl die leichteren Grade der Röntgen- und Radiumwirkungen mit verminderter Zellproduktion (Abfall der Purinkörperwerte).

Jemma (Pediatria **28**, 1081. 1920) führt die Leukopenie auf Leukolysine zurück, die die N. zerstören, so bei Typhus, perniziöser Anämie usw. Die Leukolysine wären Produkte der Krankheitserreger.

3. Verminderte Funktion durch anatomische Zerstörung des funktionierenden Gewebes, so *L*.-Verminderung bei ausgedehnter Tuberkulose der Lymphknoten, L.-Abfall durch Zerstörung des Gewebes infolge langer Röntgen- oder Radiumeinwirkung, Vernichtung des myeloischen Gewebes bei Sepsis (Türk, Wiener klin. Wochenschr. 1907, Nr. 6).

4. Kapillarattraktive Wirkung vieler Injektionen (s. Typhustoxin, S. 215). In Lungen- und Leberkapillaren wird die Materia peccans von den L. angegriffen, daher kurze Zeit ungleiche Verteilung, bis eine Mehrleistung der leukopoetischen Organe eintritt.

5. Negative Chemotaxis, Abstoßung der L. aus der Blutbahn, früher von vielen Autoren zur Erklärung der Leukopenie herangezogen, muß ich (Dtsch. Arch. f. klin. Med. 67. 1900) vollständig ablehnen, s. S. 216.

Vgl. dort die Arbeiten von Studer, Kast und Gütig, Decastello und Hofbauer, Bertelli, Falta und Schweeger, Stäubli.

Im Gewebe scheint negative Chemotaxis tatsächlich vorzukommen.

Auf Bakterieninjektion ins Peritoneum sah Stäubli die Eos. ohne Zerfall fast vollständig aus der Peritonealflüssigkeit verschwinden. Dieser Rückgang der azidophilen Zellen des Peritoneums blieb nach subkutaner Injektion aus. Falta hält freilich auch dies nicht für negative Chemotaxis.

6. Als Hämoclasie bezeichnet Widal eine Störung des kolloidalen Gleichgewichtes im Blute, und er findet dabei eine L.-Abnahme nach 200 g Milch bei Leberinsuffizienz. Die Zählung muß alle 20 Min. vorgenommen werden. Gleichzeitig sinkt der Blutdruck und der Refraktionswert des Serums und wird die Blutgerinnung beschleunigt.

Die Lymphknoten und das lymphatische System als funktionierendes Gewebe.

Die Funktionen des lymphatischen Systemes sind uns offenbar nur zum Teil bekannt. Die *bakterizide Tätigkeit* ist von Bartel, Denys, Wassermann, Bergel usw. hervorgehoben, aber namentlich von Denys als sehr viel unbedeutender als diejenige des Knochenmarkes hingestellt worden. *Antitoxische Funktionen* werden von Asher den Lymphknoten zugeschrieben, indem sie die Aufgabe hätten, die giftige Organlymphe für den Organismus unschädlich zu machen.

Auf die Hyperplasie während der Verdauung ist S. 221 hingewiesen.

Zellbildung. Zweifellos feststehend ist die Funktion des lymphatischen Gewebes, die Blut-*L.* je nach dem Bedarf des Organismus entstehen zu lassen, während eine Bildung der myeloischen Leukozyten von uns abgelehnt worden ist.

Dies steht wohl heute für normale Verhältnisse fest. Aber auch die pathologischerweise in den lymphatischen Organen vorhandene, S. 200 besprochene Myelopoese können wir nicht aus dem lymphatischen, sondern nur aus einem prinzipiell verschiedenen Gewebe, dem perivaskulären, ableiten.

Wie die hohe Zahl der Knochenmarksabkömmlinge im Blute fast stets eine Hyperfunktion des myeloischen Gewebes bedeutet, so auch die abnorm hohe *L.*-Zahl eine verstärkte Zytogenese im lymphatischen Gewebe und die abnorm verminderte *L.*-Zahl eine herabgesetzte Tätigkeit. Wir kommen also auch hier wieder auf die Begriffe der Hyper- und Hypofunktion und zu den Vorstellungen von Suffizienz und Insuffizienz.

Ehrlich erblickte in der Lymphozytose stets einen passiven Vorgang, hervorgerufen durch stärkere Zirkulation in den lymphozytenbildenden Organen, wodurch rein mechanisch eine stärkere Ausschwemmung erzeugt wird. Diese Ansicht basierte auf der heute widerlegten Theorie, daß den *L.* eine aktive Beweglichkeit nicht zukomme.

Daß die aktive Zellproduktion des lymphatischen Systems entscheidenden Einfluß besitzt, steht außer Zweifel.

So sieht man bei ausgebreiteter Tuberkulose der Lymphknoten sehr ausgesprochene und hochgradige Verminderung der *L.*, z. B. in eigener Beobachtung während zwei Jahren stets nur 300—500 *L.* statt 2000 für einen Knaben.

Aber auch funktionelle Insuffizienz ist besonders im Anfang fast aller Infektionskrankheiten häufig, z. B. bei Pneumonie und Typhus.

Im weiteren Verlauf des Leidens erholen sich die affizierten Organe, ja es kommt zu einer eigentlichen Hyperfunktion, die z. B. im klinischen Bilde des Typhus abdominalis durch das Hervortreten palpabler Lymphknoten gegen Ende der Krankheit manifest werden kann. Im Blute trifft man jetzt wieder viel mehr *L.*, und ihre Zahl kann gerade beim Typhus weit über die Norm hinausgehen.

So sah ich einmal in einem sehr schweren, aber später doch geheilten Falle die enorme Zahl von 10 000 *L.* Anders verhält es sich bei letalen Affektionen. Hier ist der tiefe *L.*-Sturz (bis 100 *L.*!!) prognostisch überaus ungünstig. Ich habe bei der Sektion dieses Typhus abdominalis und der histologischen Untersuchung nicht den Eindruck gehabt, daß die lymphatischen Organe besonders unfähig zur Zytogenese gewesen wären, und deshalb im wesentlichen funktionelle Insuffizienz angenommen. Auch bei Sepsis traf ich Follikel mit schönen Keimzentren, und trotzdem war der *L.*-Gehalt des Blutes dauernd ein sehr geringer gewesen.

Wer viele Patienten der verschiedensten Affektionen klinisch genau beobachtet und hämatologisch regelmäßig auf ihre *L.*-Werte untersucht hat, der kann entschieden nur an Funktionsunterschiede in der Zytogenese als hauptsächlichste Ursache der Schwankungen glauben. Speziell die postinfektiöse Lymphozytose, die so häufig ist und Monate andauert, kann gewiß nur als Hyperfunktion gedeutet werden. Sie entspricht der allgemein biologischen Erfahrung, daß eine gelähmte Funktion, wenn sie einmal

wiederkehrt, über das Ziel hinausschießt. Auch die wochenlange Dauer dieser postinfektiösen Vermehrung kann nicht anders denn als wahre Hyperfunktion gedeutet werden.

Bei der Reduktion des Parenchyms infolge von Karzinom, Tuberkulose usw. ist der Funktionsausfall klar. Man möchte aber glauben, daß das lymphatische Gewebe durch Heranziehung seiner Reserven, jener unzähligen kleinen Ribbertschen Follikel den Ausfall im Blute decken, ja überkompensieren könnte. Das ist aber unter ernsten pathologischen Bedingungen nicht der Fall oder doch selten.

So kam es in der mehrfach erwähnten Beobachtung von ausgebreiteter Lymphknotentuberkulose nie zu einem vikariierenden Eintreten, so daß das diagnostisch wichtige Ausfallssymptom der ℒ.-Abnahme stets vorhanden gewesen war. In vielen anderen Beobachtungen von Karzinom und Tuberkulose habe ich dieselbe Erfahrung gemacht.

Dies besonders führt mich zu der Auffassung, daß der anatomisch oft nicht bedeutende Ausfall unmöglich allein an der dauernden und gewöhnlich progressiven ℒ.-Verminderung schuld sein kann, sondern daß die funktionelle Hemmung der Zytogenese vielfach wichtiger ist.

Die Möglichkeit einer Neubildung von Lymphknoten ist ja unbestritten, doch kann darauf anscheinend unter schweren pathologischen Zuständen nicht gerechnet werden.

Bei lymphatischer Konstitution besteht nach Siess und Störk (Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 445) keine Lymphozytose, auch keine Eosinophilie oder Neutropenie, nur sei die Zahl der Blutplättchen sehr groß, und bei der funktionellen Prüfung des Knochenmarkes auf Gelatine zeigen Mark und lymphatisches System träge Reaktion.

Gesichert erscheint das vikariierende Eintreten der Lymphknoten bei Milzexstirpation und bei schweren Zerstörungen der Milz. Unter diesen Umständen ist Lymphdrüsenschwellung und auch länger dauernde Lymphozytose, wenn auch nicht regelmäßig, beobachtet worden.

Endlich ist es gewiß, daß auch *Zerstörung von roten und weißen Blutkörperchen* in den Lymphknoten erfolgen kann. Sie sehen dann gerötet oder direkt milzähnlich aus, enthalten viele R.: Blutlymphknoten (s. Schumacher, Arch. f. mikroskop. Anat. **81**. 1912).

Eine *histiogene ℒ.-Bildung* ist bei der Ubiquität lymphatischer Anlagen zweifellos, so sieht man bei aleukämischen Lymphadenosen große ℒ.-Haufen in den Geweben, oft ohne hohe ℒ.-Werte im Blute.

Es ist hier wohl der Ort, wenigstens prinzipiell noch jener Befunde stark lymphozytenhaltiger Exsudate zu gedenken, die bei Tuberculosis der Serosae, bei tuberkulöser Meningitis und käsiger Pneumonie, bei Lues der Meningen, Tabes, progressiver Paralyse usw. erhoben worden sind.

Der Ursprung dieser ℒ. ist vielfach erörtert: hämatogen? histiogen? aus der Adventitia der Gefäße? durch Wucherung der Endothelien der benachbarten Lymphwege? rein mechanisches Zuströmen durch vermehrten Lymphzufluß?

Erheblich gegen eine hämatogene Natur dieser Exsudatzellen sprechen die Ergebnisse der Blutuntersuchungen, indem eine Blutlymphozytose bei diesen Pleuratuberkulosen usw. nie konstatiert ist, vielmehr eine verminderte ℒ.-Zahl (Fauconnet, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82**, ebenso eigene Untersuchungen). Es gilt aber sonst als Regel, daß bei Mehrleistungen eines Organsystems ein abnorm reichliches Passieren des Blutstromes durch die betreffende Zellart wahrgenommen wird. Fauconnet schließt sich daher der Ansicht von Tarchetti (zit. bei Fauconnet) an, nach welcher die anliegenden Lymphgefäße unter dem Einfluß des Entzündungsreizes eine ℒ.-Proliferation entstehen lassen. Ich selbst möchte als wichtigste Ursache an eine stärkere Auswanderung histioider perivaskulärer Zellen der entzündeten Pleura denken. Bei käsiger Pneumonie muß die „ℒ.-Bildung“ nach dem histologischen Bilde eine histoide perivaskuläre sein, Schridde aber nimmt rein hämatische Abstammung an.

Daß für Exsudate aber die Ableitung der lymphozytiformen Zellen durch Abschilferung aus anstehenden Gewebszellen sehr ernstlich in Frage kommt, ist S. 242 ausgeführt.

Eine kapillarattraktive Reduktion der *L.* beobachtet man bei Toxininjektionen am Tiere. Das Minimum der *L.* tritt hier immer später ein als bei den N. Negative Chemotaxis der *L.* kann, wenn überhaupt, höchstens für kurze Zeit nach akuten Eingriffen in Frage kommen.

Über die Zellen der Lymphe s. S. 146 und 148.

Bei *Thymushyperplasie* ist in der Literatur mehrfach Lymphozytose angegeben (s. später), Klose (Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 10). Schumacher und Roth (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **25**) berichten über Abnahme der Lymphozytose nach Thymektomie bei Basedow mit Myasthenie.

Über die *Zellbefunde im Thymus* besteht immer noch der strenge Gegensatz zwischen den Autoren, die die Thymuszellen als Epithelien, und den anderen, die sie als *L.* erklären. Daß es *L.* seien, sieht Dantschakoff (Fol. haematol. **20**, 85) durch die Entstehung von Plasmazellen nach Röntgenbestrahlung als bewiesen an.

Weidenreich und Weill (Arch. f. mikr. Anat. **83**, 305. 1913; Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1912; Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 48) nehmen auch hier für den Menschen die Bildung von eos. und neutrophilen Myelozyten an und erklären den Thymus als bedeutende Quelle granulierter L. Helly hat aber in der Erörterung sofort auf die stromatische Entstehung dieser Zellen hingewiesen, desgleichen Schridde. In den Abbildungen vermag ich eine Myelozytenstruktur der Kerne nicht zu erkennen.

Pinner (Fol. haematol. A. **19**, 227) gibt für Abklatschpräparate des Thymus der Neugeborenen eos. Myelozyten an, während Hart (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **210** u. **214**) die Eos. nur als auf chemotaktische Reize ausgewanderte, nicht als echte Thymuselemente gelten läßt und von der Annahme einer Blutbildung nach Weidenreich nichts wissen will.

In Übereinstimmung mit Schridde bestreitet Hart, daß der Thymus zu den Lymphknoten gehöre, denn der ganze Bau sei total verschieden. Keimzentren fehlen, ebenso Lymphsinus, und Lymphe strömt nicht zu, sondern das Organ hat eigene Lymphbahnen.

Die Milz als funktionierendes Organ.

I. *Zellen der Milz.* Die embryonale Milz zeigt myeloische Gewebe in der Pulpa (Erythroblasten, Myeloblasten, Myelozyten, Megakaryozyten, Pigmentzellen) und viel später (s. S. 193; ebenso Thiel und Downey) lymphatisches in den Follikeln.

Postembryonal bleibt beim Menschen die Pulpa nicht mehr myeloisch, sondern ungranulierte Zellen, die „Pulpazellen", nehmen den Platz ein. Es sind nach Ansicht mancher Autoren besondere Zellen, Splenozyten, nach Meinung anderer aber lediglich *L.* (Ziegler, Weidenreich); sehr oft werden sie auch als Monoz. angesprochen. Auf Abstrichen lebend warmer Milz erhalte ich (s. S. 145) keinerlei neue, als Pulpazellen zu bezeichnende Elemente, sondern nur *L.*, Monoz. in mäßiger Zahl und stets in altkernigen Formen, Plasmazellen und Sinusendothelien, natürlich auch alle Zellen der Blutbeimischung.

Die *Sinusendothelien* sind außerordentlich hochdifferenzierte Gebilde, Synzytien nach Mollier. Ich fand in ihnen eine eigene azurophile Körnelung und gröbere Einschlüsse mit positiver Eisenreaktion, dagegen nie eigentliche Phagozytose von Erythrozyten. Diese kommt offenbar anderen Zellen, den eigentlichen Retikuloendothelien, zu.

Frank verlegt die hormonalen Eigenschaften der Milz in die Sinusendothelien, wohl mit Recht, weil sie nach meinen histologischen Untersuchungen die einzigen spezifischen Zellen der Milz sind.

Auf Schnittpräparaten trifft man ferner Retikulumzellen und Bindegewebszellen in Begleitung der Gefäße, die ein funktionelles System für sich bilden (retikulo-endothelialer Apparat, s. S. 238).

Es war mir nie möglich, Myeloblasten zu erhalten, und ich muß die Annahme von Paremusoff, die Pulpazellen seien nicht Monoz., sondern dominierend Lymphoidzellen myeloischer Natur (= Myeloblasten), zurückweisen. Natürlich sind die Pulpazellen auch nicht Monoz.; denn diese bilden auf Abstrichen nur einen ganz kleinen Prozentsatz und entstammen dem Blute und chemotaktischen Erscheinungen (s. S. 145).

Pappenheim hat übrigens selbst die Ansicht seines Schülers Paremusoff rasch gänzlich zurückgezogen in der Studie mit Fukushi, in der er die Pulpazellen wieder als Monoz. bezeichnet, entstanden aus Histiozyten, und als Stammzellen für beide L.-Systeme; aber diese theoretischen Darstellungen sind ganz sicher irrig.

Die Ausführungen von Downey und Weidenreich über die Zellen der Milz sind für die Hämatologie nur zum Teil verwertbar, da der Begriff der Monoz. bei diesen Autoren nicht im Sinne der klinischen Blutzellenbenennung gefaßt ist und Schnittfärbungen weder den Kern noch die Granula der Monoz. darzustellen imstande sind.

Wenn in der Milzpulpa positive Oxydasenreaktion getroffen wird, so ist dies aus der stets großen Zahl von myeloischen, dem durchfließenden Blut angehörigen Zellen leicht zu verstehen.

Auffällig bleibt die Leichtigkeit, mit der die Milzpulpa in myeloische Metaplasie kommt (s. S. 200).

II. *Splenektomie.* Die Milz kann man exstirpieren, weil offenbar sehr rasch und sehr vollständig die Funktionen des Organes von Lymphknoten und Knochenmark und anderen Geweben übernommen werden. Dabei beobachtet man manchmal Lymphknotenschwellung, überhaupt Hypertrophie des lymphatischen Apparates, und, wenn auch selten, Schilddrüsenvergrößerung und hie und da Knochenschmerzen.

Untersuchungen über *Blutveränderungen nach Milzexstirpation* sind vielfach vorgenommen, jedoch sind die Resultate der einzelnen Autoren unter sich ziemlich abweichend.

Das kann in verschiedenen Gründen seine Ursache haben. Einmal sind es ja gewöhnlich pathologische Fälle, bei denen die Milz entfernt wird, und stehen die nachher erhobenen Befunde noch häufig unter pathologischen Einflüssen. Sodann treten die Veränderungen des Blutbildes gewöhnlich erst spät ein und sind wohl wiederum von allen möglichen Bedingungen physiologischer Natur, des Alters, der Individualität, der Organkorrelationen usw. abhängig. Endlich setzt schon der operative Eingriff als solcher, und wohl nicht selten auch noch eine Reihe postoperativer Folgezustände, gewisse Blutveränderungen, so namentlich eine Lymphozytose.

Als reine Folge des Organausfalles könnte man daher wohl nur diejenigen Blutveränderungen ansprechen, die recht lange, nach Ablauf des Einflusses aller störenden Momente, in Erscheinung treten, und mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit sich einstellen.

Solche nach Monaten vorhandene, oft beobachtete Erscheinungen sind:

die *Lymphozytose* (Kurloff, Matthew und Miles, Blauel, Roughton, Bertrand, Stähelin, Myers u. a.),

die *Eosinophilie* (Kurloff noch nach zwei Jahren, Blauel, Audibert et Valette, Roughton, Balance, Hartmann und Vaquez, Noguchi, Schultze, Bayer) ist zwar auch nicht ganz konstant gefunden, vielleicht wegen der obenerwähnten störenden Einflüsse, sie ist aber ein Phänomen sehr später Zeit und daher wohl mit gutem Recht als kompensatorisch anzusprechen,

die *Vermehrung der Monoz.*; doch sind die Fälle nicht ganz rein, sondern durch pathologische Verhältnisse kompliziert, so Küttner, Heaton (zitiert bei Laspeyres), Paulicek (vielfach Vermehrung, Maximum nach fünf Monaten), Karlbaum, Naegeli (in Monnier). Ich sah auch nach Exstirpation einer Milzzyste hohe Zahlen, also ohne Mitwirkung pathologischer Einflüsse.

In den reinen Tierversuchen von Azzurini und Massart trat die Vermehrung der Monoz. und Eos. schon nach 24 Stunden ein und blieb über ein Jahr bestehen, ebenso erwähnt Gruber die Zunahme der Monoz.

Bittner fand die Monoz. unbeeinflußt; er erwähnt aber aus der Literatur viele Fälle mit entgegengesetztem Verhalten.

Port konnte bei splenektomierten Kaninchen nie Eosinophilie und nie Lymphozytose antreffen.

Polyglobulie (Roughton, Küttner, Schupfer und Lewinson nach Banti, mehrere eig. Beob.), viele Fälle der Literatur sind bei Bittner und bei Hirschfeld und Weinert verzeichnet. Hier wird an den Ausfall eines in der Milz normal tätigen Hämolysins oder an gesteigerte Knochenmarkstätigkeit als Erklärung gedacht. H. Hirschfeld nimmt an, daß die Milz hormonal eine Hemmung der Knochenmarksfunktion herbeiführe.

Reichliches Auftreten von Howell-Jolly-Körpern, die schon wenige Stunden nach der Operation im Blute auftauchen und über viele Jahre konstant im Blute gefunden werden, ebenso wie Normoblasten. Jollykörper sind auch in 16 eig. Beob. ein regelmäßiger Befund und werden nach Hirschfeld darauf zurückgeführt, daß die Milz auf hormonalem Wege eine Beeinflussung der Entkernung der Erythroblasten im Knochenmark ausübe (s. S. 119).

III. *Funktion der Milz.* In vielen Krankheiten ist die Lymphozytopoese in den Follikeln gesteigert; man sieht dann schöne Keimzentren. Noch häufiger kommt es zu Wucherungen der Pulpa. In diesem Falle werden die Malpighischen Körperchen reduziert oder ganz erdrückt, können aber auch vollkommen intakt oder sogar vergrößert bestehen bleiben.

Die *Bildung antitoxischer und bakterizider Substanzen* in der Milz ist wahrscheinlich, wichtig ist besonders aber die Rolle der Milz als Organ, das die gealterten und untergehenden L. und R. aufnimmt und das noch brauchbare Material weiter verwertet. Die Art, wie die Milz auf die Blutkörperchen einwirkt, ist uns freilich noch gar nicht klar.

Nach Frey enthält die Milzvene immer weniger R. als die Arterie. Nach einer Äthernarkose beim Hund sinkt die R.-Zahl in der Vene noch mehr und die osmotische Resistenz hat abgenommen. Dagegen tritt auf Phenylhydrazin erhöhte R.-Resistenz auf und Arterie und Vene enthalten jetzt gleichviele rote Zellen. Artfremde rote Blutzellen fängt die Milz fast restlos ab.

Die experimentellen Forschungen von M. B. Schmidt erwiesen die Milz als Speicher des aus dem Blut- und wohl auch aus dem Gewebszerfall stammenden Eisens, die Leber aber als Speicher des Nahrungseisens.

Rolle im Eisenstoffwechsel: Nach den Untersuchungen von Asher, Bayer, Grossenbacher, Zimmermann hält die normale Milz das Eisen zurück, unter krankhaften Verhältnissen aber büßt sie diese Funktion ein. Deshalb entstehen nach Milzexstirpation bei eisenarmer Kost leicht Anämien in späterer Zeit. Von hohem Interesse ist dabei das von mir beobachtete Auftreten blasser, Hb.-armer Megalozyten nach Milzexstirpation bei perniziöser Anämie (S. 119).

Bayer konnte ferner den Beweis führen, daß bei bestimmten Leiden (Myelosen, Banti) die Milz zwar die Retentionsfähigkeit für Eisen behält, dagegen dieses Metall nicht mehr verarbeiten kann, so daß die Ausfuhr unter die normale Breite sinkt, selbst bei erhöhter Zufuhr.

Nach Austin und Pearce wären bei Hunden diese Veränderungen im Eisenstoffwechsel nicht gesetzmäßig.

Häufig trifft man *Phagozytose* der Makrophagen, blutkörperchen- und pigmenthaltige Zellen und damit einen spodogenen (durch Schlacken entstandenen) Milztumor.

Höchst auffällig bleibt aber die vielfach (M. B. Schmidt, Coleman und Hartwell, Robertson, ebenso mehrere eig. Beob.) festgestellte Tatsache, *daß bei hämolytischer Anämie*, ja selbst bei perniziöser Anämie (Naegeli

entgegen Eppinger) keinerlei oder geringe Eisenreaktion in der exstirpierten Milz nachgewiesen werden kann, obwohl man bei diesen Krankheiten der Milz eine besonders große Rolle zugewiesen hatte. Charakteristisch ist aber das *Verschwinden* der *Urobilinkörper* nach Splenektomie (Kohan, Robertson, Ölhafen, Naegeli) bei diesen schweren Anämien.

Hijmans v. d. Berg glaubt den Nachweis geführt zu haben, daß bei hämolytischer Anämie im Milzvenenblut mehr Bilirubin vorhanden sei als im Milzarterien- und Fingerblut und also in der Milz gebildet werde. Bei hämolytischer Anämie konnte ich in der Tat diese Angabe bestätigen.

In neuerer Zeit wird daher immer mehr von *anhepatischer Bilirubinbildung in der Milz* gesprochen.

Lebhaft war immer das Bestreben, in der Milz *Hämolysine* zu entdecken. Fast alle Autoren halten heute aber diese Versuche für gescheitert (Widal gegen Gilbert, selbst nicht bei Toluylendiaminvergiftung, Netousek, Schmincke u. a.). Selbstverständlich beweist Gewinnung hämolytischer Substanzen durch Extraktion noch lange nicht ihre Wirksamkeit in vivo. Solche Stoffe können aus allen möglichen Organen durch chemische Extraktion erhalten werden. Daß aber die Milz auf die Zerstörung roter Blutkörperchen hinarbeitet, zeigen die Erfahrungen bei hämolytischer Anämie in größter Klarheit.

Auf Plättchenvermehrung nach Splenektomie ist bisher nicht genügend geachtet. Eine anfängliche Vermehrung kann postoperative Folge sein. In pathologischen Fällen (s. Megalosplenien) kann die bleibende Zunahme nach Milzexstirpation aber gewaltig sein (eigene Beobachtung).

Dagegen denken manche Autoren wie besonders Kaznelson an eine *krankhafte Blutplättchenzerstörung* in der Milz bei hämorrhagischen Diathesen (s. dort), die nach Splenektomie verschwindet, jedoch nicht in allen Fällen.

Von hohem Interesse sind weiter die Befunde von M. B. Schmidt, der die Kupfferschen Sternzellen der Leber nach jeder Milzexstirpation außerordentlich vergrößert und diesen retikulo-endothelialen Apparat zu eigentlichen Adenomen verwandelt sah. Das „*Milzgewebe der Leber*" hatte damit zweifellos auch Milzfunktionen übernommen, indem eine Zerstörung der R. und eine Speicherung von Eisen, Kollargol usw. nachgewiesen werden konnte.

Retikulo-endothelialer Apparat. Bei vitaler Karminspeicherung (Aschoff, Kiyono, Steudemann, Pappenheim und Fukushi) lehnen alle *L.* der Milz das Karmin ab und dieses wird nur in die Retikulum- und Endothelzellen gelagert (s. S. 25 über die Zellen dieses Systems). An denselben Stellen findet sich das Pigment und bei Lipoidfütterung (H. W. Schultze) Lipoid. Auch im Verlauf von Krankheiten findet man das retikulo-endotheliale System der Milz von Lipoiden und Fetten erfüllt, so nach Kusunoki besonders bei Infektionskrankheiten und perniziöser Anämie, nie bei sekundären Anämien. Landau hält die Milz direkt für ein intermediäres Organ des Cholesterinstoffwechsels.

Damit ist eine *Beteiligung der Milz beim Fett- und Lipoidstoffwechsel* erwiesen, sonst aber kann die Rolle dieses Organs für den Stoffwechsel nicht hoch eingeschätzt werden, denn nach Asher hemmt die Entfernung der Milz die Entwicklung junger Tiere nicht und war bei den Untersuchungen Dröges auch die chemische Zusammensetzung des Körpers dieser früh entmilzten Tiere gleich wie bei Kontrolltieren, außer einer Kalkzunahme.

Seit längerer Zeit weiß man,

daß entmilzte Tiere *Blutgifte besser ertragen* (Stadelmann, Biondi, Joannovicz, F. Albrecht, Karlbaum, dagegen aber Krumbhaar),

daß nach Ansicht vieler Autoren eine *Erhöhung der osmotischen R.-Resistenz* eintritt (Botazzi, Pel, Port, Pearce, Widal und Abrami u. a.); Pel konnte eine Steigerung von 0,42 auf 0,35 zeigen, auch bei gewaschenen R.; Strissower und Goldschmidt fanden in der Milzvene die osmotische Resistenz konstant vermindert;

und daß auch *Infektionen* und *Intoxikationen, Anämien* und *Ikterus besser ertragen* werden.

So zeigten Joannovicz und Pick ein späteres und milderes Auftreten des Ikterus, Hunter und Biondi eine Besserung von Anämien; Asher bewies den rascheren Ausgleich der Blutarmut nach kleinen und größeren Blutentziehungen und machte die stärkere Knochenmarksfunktion dafür verantwortlich, die normalerweise nach Hirschfeld (und ebenso nach Frank auch in bezug auf Leukopoese) von der Milz aus gehemmt wird, und zwar auf hormonalem Wege.

Bayer zählt als weitere Folgen der Milzentfernung eine gesteigerte Darmtätigkeit (Vagotonisierung) und eine hormonale Beeinflussung der Entwicklung der Mamma auf, desgleichen bezieht er die Lymphozytose und Eosinophilie auf den Wegfall einer hormonalen Beeinflussung innersekretorischer Organe durch die Milz.

Die auf *Adrenalin* einsetzende *Lymphozytose* wird von Frey als reine mechanische Ausschwemmung aus der Milz gedeutet und deshalb zur Prüfung der Milzfunktion empfohlen.

Die Grundlagen dieser Annahme erscheinen mir aber sicher unrichtig und Kreuter hat bereits bewiesen, daß auch nach Milzexstirpation die Adrenalinlymphozytose vorhanden ist. Ebenso zeigte Oehme das wechselvolle Verhalten der Prüfungen und die Unmöglichkeit der funktionellen Milzdiagnostik, weil die Adrenalinlymphozytose vom Zustand des lymphatischen Apparates und vom vegetativen Nervensystem abhängig ist. Meine eigene Auffassung ist bereits S. 218ff. wiedergegeben.

Literatur über Milz als funktionierendes Organ, speziell bei der Blutbildung. Literatur der Milzexstirpation und der darauf beobachteten Blutveränderungen.

Achard et Weil, Arch. de méd. exp. 1906. — Albrecht, Wien. med. Wochenschr. 1908, S. 2854. — Albrecht, F., Inaug.-Diss. München 1913 u. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 239. 1913 (Splenektomie, Giftresistenz). — Asher, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1252; Zentralbl. f. Physiol. **22**. 1908; Biochem. Zeitschr. **123**, 27, 1921. — Asher u. Dubois, Biochem. Zeitschr. **82** (Milzkorrelationen). — Asher u. Sollberger, Biochem. Zeitschr. **55** (Funktion). — Asher u. Vogel, Biochem. Zeitschr. **43**. — Audibert et Valette, Cpt. rend. de la soc. de biol. 23. III. 1907; 1908, S. 536. — Austin u. Pearce, Journ. of exp. med. **20**. 1914. — Azzurini e Massart, Sperimentale 1904. — Bauer-Jokl, Med. Klin. 1913, Nr. 13, S.-Ref. — Bayer, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **13**, Lit. **21**, **22**, **24**, 311, **27**. — Bénard, Inaug.-Diss. Paris 1913 (Erythrolyse). — Bender, Gaz. des hôp. 1900, S. 407. — Benjamin, Inaug.-Diss. Leipzig 1905. — Bertraud, Fol. haematol. **6**, 287. — Bessel-Hagen, Arch. f. klin. Chirurg. **62**. — Bittner, Fol. haematol. A. **15**, 237. 1913. — Blauel, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 394. — Bloch, Inaug.-Diss. Paris 1907. — Bruns, Inaug.-Diss. München 1906. — Carles, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 2028. — Chalatow, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. 1914; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. — Chevallier, Fol. haematol. **16**, 87 (Fe). — Ciaccio, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **98**. — Collet et Gallaverdin, Arch. de méd. exp. **13**. 1901. — Credé, Langenb. Arch. **28**. 1883. — Daumann u. Pappenheim, Fol. haematol. A. **18**, 241. 1914 (speziell S. 436: Hämolyse bei Milzexstirpation). — Dixon, Journ. of exp. med. **15**. 1912 (Splenektomie). — Downey u. Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat. **80**. 1912 (Bildung der *L*. in Lymphdrüsen und Milz). — Dröge, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, **157**. — Ehrlich, Anämie. I. Aufl. (Kurloff). — Eppinger, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 951; Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2409 (Pathologie der Milzfunktion); Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **31**, 33. 1921. Die hepatolienalen Erkrankungen 1920. — Foà, Mem. dell' accad.: sez. scienze nat. e med. Torino **30**. 1906. — Frank, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 41; 1916, Nr. 21. — Franke, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 41. — Frey, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920, S. 223 (R.-Zerstörung in der Milz). — Frey, W., Zeitschr.

f. exp. Med. **3**, 416. 1914 (Adrenalinprüfung). — Frey u. Lury, Zeitschr. f. exp. Med. **2**. 1913. — Gilbert, Chabrol et Bénard, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1912, S. 770. — Goldschmidt u. Strissower, Chirurg.-Kongr. 1914. — Groll u. Krampf, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**, 145. 1920 (Fibroadenie auch bei Gesunden). — Grossenbacher, Biochem. Zeitschr. **17**, 78. — Hall, Americ. journ. **160**, 72. 1920 (Splenektomie). — Helly, Lehrb., Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **31**, 6, 1921. — Hirschfeld, Verein f. inn. Med.; Fol. haematol. **17**, 141. — Hirschfeld u. Weinert, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1026. — Isaac, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1421. — Jarotzky, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**. 1908. — Joanovicz, Zeitschr. f. Heilk. **25**. — Jordan, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**. — Kohan, Fol. haematol. A. **19**, 63 (Splenektomie bei perniziöser Anämie). — Kreuter, Zentralbl. f. Chirurg. 1914, S. 58; Arch. f. Chirurg. **106**. 1915 (Splenektomie); Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **2**, 411. 1914. — Krumbhaar u. Muser, Journ. of exp. med. **20**. 1914 (Hämolyse der Milz). — Krumbhaar, Muir a. Pearce, Fol. haematol. **16**, 92. — Karlbaum, S. 120, Lit. (Jollyk. usw.). — Kusunoki, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914 (Lipoidzellen). — Küttner, Chirurg.-Kongr. 1907. — Landau, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**; Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12. — Laspeyres, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **7**. — Lefas, Inaug.-Diss. Paris 1903/04. — Lepehne, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1341. — Loele, Fol. haematol. A. **14**, 38. 1912 (Struktur). — Matthew a. Miles, Edinburgh med. journ. 1907. — Maximow, Arch. f. mikr. Anat. **73**. — Maidorn, Biol. Zeitschr. **45**, 328. 1912. — Meyer, A., Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1914, S. 41, S.-Ref. — Moffit, Boston med. a. surg. journ. 1914. — Mollier, Arch. f. mikr. Anat. **76**. — Monnier, Beitr. z. klin. Chirurg. **41**. 1903. — Morris, Journ. of exp. med. 1914 (Blutbildung). — Musser, Arch. ot internal med. 1912. — Myers, Journ. of the Americ. med. assoc. 1909. — Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 221. 1917 (Blutgiftanämie); Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1921, S. 30 (Milz, Beziehungen zu Bluterkrankungen). — Mc Nee, Med. Klin. **28**. 1913. — Noguchi, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1839 (Splenektomie). — Oehme, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**, 101. 1917. — Oelhafen, Med. Korrespbl. f. Württ. 1915 (Splenektomie, Urobilin). — Pappenheim, Fol. haematol. **12**, 382. 1912 (Splenozyten). — Pappenheim u. Fukushi, Fol. haematol. A. **16**, 177. 1913. — Paremusoff, Fol. haematol. A. **12**, 195. 1911 (Zellen der Milzpulpa). — Paulicek, Fol. haematol. A. **9**, 475, Lit. — Pearce, Aubertin u. Krumbhaar, Journ. of exp. med. **16**, 363, 375. 1912. — Pearce a. Peet, Journ. of exp. med. **18**, 494. 1913. — Pel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 592. 1912 (Splenektomie, R.-Resistenz). — Port, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 251; Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 12. — Rautenberg, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 684. — Reyling u. Klunker, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1911 (Splenektomie). — Roughton, Legg und Emery, Lancet 1907. — *Schminke*, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 28; 1916, Nr. 28—31, *S.-Ref.* — Schmidt, M. B., Pathol.-Tagung 1912 u. 1914; Sitzungsber. Würzburg 1916. — Schultze, Beitr. z. klin. Chirurg. **47** (Splenektomie). — Schultze, H. W., Pathol.-Tagung 1912 (Lipoidzellen). — Simon et Spillmann, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905, S. 552. — Simpson, Lancet 1906. — Sobotta, Bardelebens Handbuch. Jena 1914 (Histologie). — Stähelin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76** (Hier zit. Balance, Hartmann u. Vaquez). — Steudemann, Fol. haematol. A. **18**, 140. 1914 (Phagozytose). — Stewart, Americ. Journ. 1901. — Strehl, Arch. f. klin. Chirurg. **88**. — Strissower u. Goldschmidt, Zeitschr. f. exp. Med. **4**. 1915. — Strycharski, Wien. med. Wochenschr. 1903, Nr. 6. — Stubenrauch, Beitr. z. klin. Chirurg. **88**, 712. 1914 (Punktion gefährlich); Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **118**. 1919 (Folgen der Splenektomie). — Thiel u. Downey, Americ. journ. of anat. **28**. 1921. — Troussewitsch, Inaug.-Diss. Genf 1906. — Türk, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 371 (Milz in Pathogenese der Anämien). — Vanvert, Inaug.-Diss. Paris 1897. — Vogel, Biochem. Zeitschr. **43**, 386. 1912 (Eisen). — Weill, Arch. f. mikr. Anat. **93**. 1919 (Myelozyten in normaler Milz). — Weinert, Zentralbl. f. Chirurg. 1921, S. 474. — Widal, Abrami et Brulé, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1912, S. 694 u. 732 (Hämolyse der Milz). — Ziegler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**; Berl. Klin. 1915, Heft 317. — Zimmermann, Biochem. Zeitschr. **17**, 297.

Histioide Leukozyten.

Unter pathologischen Verhältnissen und in geringem Umfange schon normal enthält das Bindegewebe eine gewisse Zahl von L., die besonders bei chronischen Entzündungen hochgradig vermehrt getroffen werden, und es bildet ein bisher nie völlig erledigtes Problem die Frage, wie weit solche Herde aus Blutzellen oder aus Bindegewebszellen entstanden sind. Die histiogene

oder hämatogene Genese dieser Zellen gehört zu den schwierigsten Kapiteln der allgemeinen Pathologie, auf deren Lehrbücher verwiesen werden muß.

Diese Frage berührt aber auch die Hämatologie, und es kann die Kenntnis der feineren Bluthistologie zur Lösung des Problems von größtem Werte sein. Auch die hämatologische Technik, auf Abklatschpräparate angewandt, ferner die neuen Schnittfärbemethoden der Hämatologie sind berufen, Aufschlüsse zu geben, wie denn überhaupt nur die Verbindung von allgemein pathologischen mit speziell hämatologischen Kenntnissen zu einer Klärung der so schwierigen Frage beitragen kann.

I. Bei der Erörterung über histioide Leukozyten ist bisher die *histiogene Myelopoese* nicht genügend berücksichtigt worden. Bei ihr finden wir alle myeloischen Zellelemente, besonders Myelozyten (s. S. 200). Mit Entzündung hat die Veränderung gar nichts zu tun.

II. Prinzipiell verschieden sind aber *Granulationsherde*, die bei einer großen Zahl von Infektionen und Intoxikationen im Bindegewebe getroffen werden, aber *nur lymphozytenartige Zellen* enthalten, höchstens unter Beimischung einzelner emigrierter N. Das ist Entzündung.

III. Wiederum prinzipiell verschieden ist das *isolierte oder dominierende Auftreten einer einzigen granulierten Leukozytenart*, z. B. lokale Eosinophilie in Gewebe, Darmwand, Bronchien bei Asthma, experimenteller Trichinosis. Das ist Chemotaxis (s. S. 155ff.); denn die Alleinherrschaft einer einzigen Zellform findet man sonst bei wirklicher Myelopoese nie.

Gegen histiogene Bildung eosinophiler Zellen s. eingehend S. 156.

Eine *Bildung neutrophiler* (*amphophiler*) *Leukozyten* und *Myelozyten* ist bisher *im Gewebe nie bewiesen* worden, abgesehen natürlich von myeloischer Metaplasie. N. im Bindegewebe sind daher stets hämatogen-medullärer Abstammung.

Bindegewebsmastzellen sind histiogene Elemente und haben mit den Blutmastzellen nichts zu tun, weil sie ganz andere Kernstruktur aufweisen und ihre Granula keine Oxydasenreaktion geben.

Sie finden sich bei Ratte und Maus nach Weidenreich auch im Peritonealexsudat, ohne je ins Blut zu gelangen, ein Moment, das jedenfalls nicht dafür spricht, daß Zellen der serösen Höhlen so ohne weiteres Blutzellen werden.

Speichelkörperchen. Weidenreich (Fol. haematol. **5**, 1 u. Monogr. S. 258.) hat eine solche extramedulläre normale Bildung von N. behauptet, indem er die im Speichel vorkommenden N. als Produkte der *L*. der Tonsillen angesprochen und einzelne einkernige Formen im Speichel als Myelozyten erklärt hat. Diese Ableitung der in der Mundhöhle vorhandenen N. aus *L*. der Tonsillen hat Weidenreich schon proklamiert, bevor er die Tonsillen selbst untersucht hatte. Die ganze Basis bildeten ein paar, wie Weidenreich selbst zugibt, schlecht gefärbte (wegen des Mediums) einkernige Formen.

Ribbert hat aber seinerzeit bei der Demonstration der *L*.-Auswanderung aus dem lymphatischen Gewebe durch Stöhr sofort auf die gleichzeitig vorhandene unabhängige Durchwanderung der N. hingewiesen, und dieselbe Beobachtung verzeichnet Walz (Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **2**, 244 1908).

Später untersuchte Weidenreich dann auch die Tonsillen und will hier in Schnittpräparaten Umwandlung von *L*. in N. gesehen haben (S. 322 sogar als besonders rege Bildung granulierter Zellen bezeichnet). Schridde berichtet aber in seinen Untersuchungen am gleichen Objekt bei der Durchwanderung der *L*. nichts über derartige Bilder und verhält sich gegenüber den Weidenreichschen Angaben durchaus ablehnend; desgleichen werden diese von Kämmerer und Erich Meyer (Fol. haematol **9**, 93) aufs schärfste bekämpft und als degenerative Bildungen erklärt, wie schon früher von Ehrlich und neulich von Schilling (Fol. haematol. **6**, 429). Jedenfalls entsprechen die Weidenreichschen einkernigen Zellen im Speichel weder nach Kern noch Protoplasma den Myelozyten. Zudem erklärt sie Weidenreich „für absterbende Elemente ohne besondere aktive Funktion“, wohl deshalb, weil degenerative Vorgänge, z. B. das Tanzen der Granula, so leicht beobachtet werden können.

Bisher hat sonst niemand eine Entstehung von neutrophilen Myelozyten außerhalb des Knochenmarkes gesehen oder behauptet, auch Weidenreich nicht; da erscheint es denn doch überaus auffallend, daß solche Zellen normal im Speichel vorkommen und hier unter

dem Heer der degenerativen Gebilde nicht lediglich äußerlich ähnliche Involutionsformen sein sollten.

Später sind die Befunde von B. Fischer und Laquer, Renn u. a. nachgeprüft und die Weidenreichschen Deutungen vollständig zurückgewiesen worden. Diese Autoren fanden die Zahl der N. nach Tonsillektomie nicht vermindert und bewiesen den Austritt von N. aus der gesamten Mund- und Rachenmukosa. Laquer zeigte, daß die angeblichen Myelozyten Quellungsformen sind, die beim Zusetzen von Blut zu Speichel leicht erzeugt werden können. In ganz gleicher Weise sah Liebmann bei seinen Sputumuntersuchungen solche Einkernige entstehen, wenn dem reinen Sputum Wasser zugesetzt wird.

Später haben Weidenreich und seine Schüler auch histiogene Entstehung von L. an anderen Orten behauptet: Thymus (s. S. 241), Darmwand (Weill, S. 240).

Ebensowenig hat die Annahme von Weidenreich über die *Bildung von Lymphozyten aus Endothelien der Serosa* Zustimmung gefunden. Maximow, Tschaschin, besonders scharf aber Marchand, Aschhoff u. v. a. haben diese Theorie abgelehnt.

Bei vielen chronischen Entzündungen bilden sich im Gewebe große *Granulome* mit *L.*-artigen Zellen und vielen *Plasmazellen* (s. S. 176). Ausgezeichnet durch intensiv basophiles, Plasmareaktion gebendes Protoplasma, durch wabigen Bau, durch dunkelgefärbte Kerne, die häufig exzentrisch liegen und oft eine Radspeichenanordnung des Chromatins aufweisen, beherrschen Plasmazellen oft so sehr das Bild, daß man direkt von *Plasmomen* spricht. Die Abstammung der Plasmazellen aus *L.* ist heute sichergestellt.

Die Ansichten über *die bei der Entzündung auftretenden Lymphozyten* gehen stark auseinander, wie die folgende Übersicht zeigt.

Die Zellen der chronischen Entzündungen und Granulome, ihre „Lymphozyten" und Plasmazellen entstehen:

1. Histiogen aus Bindegewebszellen: nach Unna, Leo Ehrlich, Sherrington und Ballance, in gewissem Sinne auch nach Askanazy, neuerdings läßt auch Maximow diese Ableitung im starken Gegensatz zu früher wieder zu, ja sogar die Rückwandlung der *L.* in Fibroblasten, sonst gilt allgemein diese Lehre heute für unhaltbar.

2. Hämatogen aus Blutlymphozyten: nach Baumgarten, Marschalko, Deganello, Benda, Dominici, Helly, Kurt Ziegler, Neisser, Jadassohn, Krompecher, Parodi, Schridde, Orth, Schwarz.

3. Aus Adventitiazellen (Klasmatozyten): nach Marchand, Porcile, Pappenheim (hauptsächlich).

4. Aus hämatogenen *L.* und aus Klasmatozyten (ausgewanderte, ruhende *L.*): nach Maximow, der für alle auftretenden neuen Zellen den Namen Polyblasten vorgeschlagen hat.

Die *Zellen der Exsudate* sind mit gewöhnlicher Methodik teilweise sehr schwer zu beurteilen, da eine genügende Kernstruktur kaum dargestellt werden kann.

Aus diesem Grunde sind daher die Versuche von Szecsi, Lymphoidzellen der myeloischen Reihe (Myeloblasten) im Liquor des Lumbalsackes und der großen Körperhöhlen nachzuweisen, sehr problematisch.

Einen großen Fortschritt und Aussicht auf Klärung dieser Fragen gibt aber die auf S. 42 mitgeteilte Methodik von Liebmann.

Daß die Deckzellen der serösen Häute sich nicht an der Entzündung beteiligen und namentlich nie *L.* bilden, im Gegensatz zu Angaben von Weidenreich, versichern Marchand, Aschoff, Maximow-Tschaschin, Rosenow mit allergrößter Bestimmtheit. Marchand schreibt: die Serosazellen sind keine *L.* und können keine *L.* bilden und sind davon total verschieden.

Sehr interessante Untersuchungen in dieser Frage stammen von Brückner, Lippmann, Plaut, Rosenow an den Exsudaten der Augenkammer. Sie sehen die beim Tier, das durch Thorium L.-frei gemacht ist, entstehenden Zellen nicht als *L.* an trotz ihrer lymphozytenähnlichen Form, sondern als abgeschilferte Iriszellen und beweisen das durch die Anwesenheit des Irispigmentes. Sie halten daher alle „*L.*" der Exsudate für lymphozytiforme Derivate der anliegenden Zellen.

Wichtigere Literatur über histioide Leukozyten, Plasmazellen und Zellen der Granulome, Exsudate usw.

Amersbach, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **45**. 1909. — Askanazy, Münch. med. Wochenschr. 1904; Ziegl. Zentralbl. 1902, Nr. 10. — Baumgarten, Ziegl. Zentralbl. **1**. 1890; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1903. — Bezançon et Labbé, Traité d'hématol. — Brötz, Ziegl. Zentralbl. 1910. — Brückner, Zeitschr. f. Augenheilk. **38**, 139. 1917; Ophthalmol.-Kongr. 1916. — Deganello, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. — Dominici, Assoc. Anat. III. Sess. 1901; Arch. de méd. exp. **14**. 1902. — Ehrlich, Leo, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**. 1904. — Enderlen u. Justi, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **62**. 1901. — Fischer u. Laquer, Münch. med. Wochenschr. 1912 (Speichelkörperchen). — Foà, Fol. haematol. 1904, S. 166. — Goslar, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**, 405 (Tonsille). — Hammerschlag, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916 (Speichelkörperchen). — Heineke, A., u. Deutschmann, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17. — Heller, Dtsch. med. Wochenschr. 1904. — Helly, Zentralbl. f. Bakteriol. usw., Orig. **39**. 1905 (Lit.)! — Herzog, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916. — Hoffmann, Münch. med. Wochenschr. 1904; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1904. — Janowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**. 1895. — Joannovics, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1909; Ziegl. Zentralbl. **22**. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1900. — Kipp, Fol. haematol. A. **18**, 43. 1914 (Exsudatzellen). — Krompecher, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **24**. 1898. — Laquer, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **11**, 79. 1912 (Speichelkörperchen); **12**, 388. 1913. — Lippmann u. Brückner, Kongr. f. inn. Med. 1914; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **19**, 664. 1917. — Lippmann u. Plesch, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1395 (aleukämisches Tier; Entzündung); Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**. — Löhlein, L.-Tätigkeit bei entzündlichen Prozessen. Jena 1913. — *Marchand*, Prozeß der Wundheilung. Dtsch. Chirurg. Lief. **16**. 1899; Med. Klin. 1911, Nr. 30; *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* 1898, 1901, **1913**. — Maciesza-Jelenska, Brauers Beitr. 8. 1907. — Marschalko, Ziegl. Zentralbl. **10**. 1899. — Martinotti, Fol. haematol. **11**, 205 (Plasmazellen). — Maximow, Ziegl. Zentralbl. 1903; Anat. Anz. 1905, Erg.-Bd.; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**. 1904; **38**. 1905, Lit.! usw.; Histogenese der Entzündung. 16. intern. Kongr. 1909; Arch. f. mikr. Anat. **67**; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**, **41**; Anat. Anz. **28**; Fol. haematol. **4**, 611. — Meyer-Klatschko, Inaug.-Diss. Königsberg 1913 (Tonsille). — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **164**, **165**, **166**, **169**, Lit.! Fol. haematol., Ref. u. Krit. 1904, S. 165, 408, 414, 441, 442, 781; 1905, S. 271, 277, 671, 815, 825; Suppl. **4**, 206; **11**, 170; Ziegl. Zentralbl. **24**, 997 (Exsudatzellen). — Pappenheim u. Fukushi, Fol. haematol. A. **17**, 257 (Exsudatzellen). — Paremusoff, Lit. S. 240. — Parodi, Fol. haematol. 1904, S. 782. — Pascheff, Fol. haematol. A. **13**, 83. 1912 (Conjunctiva). — Pirone, Fol. haematol. **7**, 339. — Porcile, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **36**. 1904. Lit.! — Ranvier, Arch. de anat. micr. **3**. 1900. — Reincke, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5**. 1889. — Renn, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53** (Speichelkörperchen). — Retterer, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1913, S. 667 (Speichelkörperchen). — Ribbert, Ziegl. Zentralbl. 1890; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **150**. 1897; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **6**. 1889. — Rosenow, Zeitschr. f. exp. Med. **3**. 1914 (Entzündung aleukämischer Tiere). — Schaffer, Samml. anat. u. phys. Vortr. Heft 8. 1910; Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1909. — Schlesinger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **169**. 1902. — Schott, Arch. f. mikr. Anat. **74**. — Schreiber, Münch. med. Wochenschr. 1902. — Schreiber u. Neumann, Festschr. f. Jaffé. — *Schridde*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **73**. 1905; Anat. Hefte 85—86. 1905; Ziegl. Zentralbl. 1905, Nr. 11; Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 39; 1906, Nr. 4; Fol. haematol. 1907, S. 285, Suppl. *Entzündung. Jena* **1910**. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **55**, 345. 1913. — Schwarz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **179**. 1905. Lit.! Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 1173. — Sherrington u. Ballance, Ziegl. Zentralbl. 1890. — Sormani, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. 1906. — *Sternberg, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* **1913**. — Szecsi, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **6**, 537. 1911; **22**, 345. 1914 (Lumbalzellen); Fol. haematol. A. **13**, 1. 1912 (Serosaexsudatzellen); **11**, 481; Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 52; Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 33. — Szecsi u. Ewald, Fol. haematol. **17**, 167. 1913 (peritoneale Exsudatzellen). — Tschaschin, Fol. haematol. A. **14**, 295. 1913; **16**, 247; **17**, 317 (Entzündung). — Unna, Histolog. Atlas zur Pathologie der Haut 1903; Münch. med. Wochenschr. 1902. — Weidenreich, Verhandl. d. anat. Ges. 1905 u. S. 258. — Westphal, Inaug.-Diss. Berlin 1880. — Wolff, Münch. med. Wochenschr. 1902; Dtsch. med. Wochenschr. 1904; Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 9. — Wolff, A., Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **5** (Plasmazellen). — Wolff u. Torday, Berl. klin. Wochenschr. 1904. — Ylppö, Zeitschr. f. Kinderheilk. **17**, 169. 1918 (Pleura). — Ziegler, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **36**. 1904. — Ziegler, Marchand, P. Grawitz, 10. intern. Kongr. Berlin 1890. — Zieler, Ziegl. Zentralbl. 1907, Nr. 8; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **85**.

Die prinzipielle Trennung der lymphatischen und myeloischen Leukozyten (dualistische Lehre).

Während früher die meisten Autoren die Entwicklung aller L. durch Alterung und Reifung aus den 𝓛. angenommen hatten (unitaristische Auffassung), ist Ehrlich dieser „Vereinfachung" durch die Theorie der strengen Spezifität der Leukozytenarten, besonders aber durch die dualistische Lehre der Trennung zwischen lymphatischem und myeloischem System und der aus beiden Systemen abstammenden Zellarten entgegengetreten, ja er betrachtet geradezu diese Theorie als das wichtigste Ergebnis seiner Studien.

Die Einwände gegen diese Auffassung richten sich einerseits gegen die Spezifität der L.-Arten (Arnold, Hesse, Neumann, Grawitz, May-Grünwald usw.), indem eine strenge Trennung zwischen den verschiedenen Formen nicht durchgeführt werden könne. Diese Argumente sind S. 188ff. eingehend erörtert und vollkommen widerlegt. In dieser Frage ist heute Einigkeit erzielt und Ehrlich hat recht behalten.

Andererseits will die Opposition die prinzipielle Trennung zwischen lymphatischem und myeloischem System (Knochenmark, myeloische Metaplasie) nicht gelten lassen (Maximow, Weidenreich). Die Unterschiede der beiden Gewebsarten sollen nicht prinzipieller Natur sein, und unter Umständen würden auch im lymphatischen Gewebe Zellen mit neutrophilen, eosinophilen Granulationen, ja auch rote Blutkörperchen gebildet.

Lange Zeit hatte auch Pappenheim die Zellen beider Systeme auf eine einzige Stammform, den Lymphoidozyten, unseren Myeloblasten, zurückführen wollen, ebenso tut dies Ferrata mit der Aufstellung seiner Hämozytoblasten.

Dominici, Bezançon et Labbé sind im allgemeinen ganz entschieden für zwei Arten von L.-Gewebe eingetreten, glaubten aber unter bestimmten hochgradig pathologischen, seltenen Bedingungen doch an eine Entwicklung der myeloischen Reihe aus den Zellen des lymphatischen Gewebes.

Ehrlich hatte zunächst eine Trennung der zwei Systeme nach *Organen* vertreten, dann aber auf Grund der Beobachtungen von Dominici nur noch von zwei verschiedenen *Gewebssystemen* gesprochen, die sich im gleichen Organ begegnen können.

Damit sind die Schwierigkeiten der Deutung sehr viel größer; denn man sieht leicht ein, daß die myeloischen Zellelemente, von einer Gefäßwand ausgehend, mit den lymphatischen Zellen der Lympknoten z. B. in innigsten Kontakt gelangen und doch ganz verschiedene Genese haben können.

Zwei Fragen sind es vornehmlich, deren Beantwortung Sein oder Nichtsein des Dualismus entscheiden:

1. Können aus den jungen 𝓛. der lymphatischen Organe auch Myelozyten hervorgehen, oder sind diese letzteren Zellen, wenn sie abnormerweise auch an so ungewöhnlichem Orte vorkommen, adventitiellen Ursprungs und ohne direkte Beziehung zu den Parenchymzellen?

2. Sind die ungranulierten Zellen des myeloischen Gewebes, also vor allem des Knochenmarkes, einfach 𝓛. oder aber Myeloblasten, d. h. Zellen ohne Verwandtschaft zum lymphatischen System und spezifische Elemente des myeloischen Gewebes?

Manche Argumente zur Entscheidung dieser Fragen sind bereits öfters in meinen bisherigen Ausführungen erörtert. Jetzt aber, nach Erledigung der Morphologie, Embryologie, Pathologie und Biologie und nach vollständiger Einführung in alle zur Kritik nötigen Vorkenntnisse, kommt die erwünschte Gelegenheit, in zusammenfassender Darstellung Gründe und Gegengründe in dieser für die Hämatologie tatsächlich kapitalen Frage auseinanderzusetzen.

Folgende *Argumente* sprechen *für* eine *prinzipielle Scheidung des lymphatischen* und *des myeloischen Gewebes im Sinne des Ehrlichschen Dualismus*:

I. *Gewebsorganisatorische Unterschiede, die ich an erster Stelle setze.*

Wir beobachten im Körper zwei Gewebe von durchaus verschiedenem Bau. Das lymphatische System schließt sich *histogenetisch* und *funktionell* an die Lymphbahnen an, das myeloische an die Blutgefäße. Das ist ein kapitaler, oft nicht genügend gewürdigter Unterschied[1]). So kann man die perivaskuläre Genese des myeloischen Gewebes für die embryonalen Organe beweisen und ebenso die Einschaltung der embryonalen Lymphknoten in den Verlauf der Lymphwege. Selbst wenn beim Erwachsenen in lymphatischen Organen pathologischerweise wieder myeloisches Gewebe sich entwickelt, so bleibt der perivaskuläre Ursprung nicht zweifelhaft. Neu entstandene, generalisiert auftretende lymphatische Bildungen (Lymphadenosen) entwickeln sich wieder als rundliche Knoten, evtl. mit Follikeln, und gehen wohl stets aus Ribbertschen kleinsten Lymphomen hervor. Deshalb gibt es beim lymphatischen System vor allen eine Hyperplasie.

Der *histologische Bau* der Systeme ist verschieden. In lymphatischen Organen ordnen sich kleine Zellen zu Follikeln, und bei starker Inanspruchnahme erscheinen Keimzentren. Im myeloischen System dagegen herrscht wirres Durcheinander der verschiedenen Zellen in lockerer Gewebsanordnung. Von Follikelbildung, der charakteristischen Erscheinung des lymphatischen Gewebes, ist embryonal und postembryonal keine Rede, wohl aber findet sich eine solche auch im Knochenmark bei allgemeiner Hyperplasie des lymphatischen Apparates, alsdann als gesonderte adventielle, paramyeloische Bildung (S. 209ff.).

Die vorhandenen ungranulierten Myeloblasten sind einzeln oder in kleinen Gruppen isoliert im myeloischen Gewebe enthalten.

Nun kennen wir aber Markgewebe mit dominierenden Myeloblasten, *Myeloblastenmark*, so beim Embryo, bei perniziöser Anämie, bei akuten Anämien, bei Infektionen, besonders bei Typhus.

Auch jetzt finden wir keine Follikelbildung; das Gewebe hat die gleiche lockere Anordnung wie vorher und der einzige Unterschied ist das Vorkommen zahlreicher ungranulierter Zellen an Stelle der gekörnten. Mithin ist der Unterschied ein zellulärer und kein gewebsorganisatorischer.

Das hat schließlich (Fol. haematol. **12**, 7) auch Pappenheim zugeben müssen, es sei entdifferenziertes myeloisches Gewebe kein lymphatisches.

Daß aber die jetzt vorhandenen Zellen Myeloblasten und nicht *L.* sind, das belegt außer der fehlenden Follikelbildung die Morphologie der Zelle, speziell des Kernes, und die positive Indophenolblausynthese.

Diesen lockeren Bau des myeloischen Gewebes finden wir auch bei allen leukämischen Affektionen und bei myeloischer Metaplasie, bei der trotz Reichtum an Myeloblasten niemals Follikelbildung gesehen wird (vgl. besonders die Myeloblastenleukämien mit den Myeloblastomen in der Leber, im Gegensatz zu den periportalen follikulären Bildungen und Knoten bei Lymphadenosen.

Myeloische Zellkomplexe sind ferner *aufs innigste mit erythropoetischen Herden alliiert.* Das ist bei den engen Beziehungen in der Genese der Erythropoese und der Myelopoese nicht befremdend. Nie aber bilden Keimzentren R., und wenn in lymphatischen Organen ausnahmsweise Erythrozyten tatsächlich entstehen, so werden sie eben auch hier wieder in myeloischem Gewebe gebildet.

So sieht man denn auch neben der krankhaft gesteigerten Erythrozytenbildung bei der Krankheit Polycythaemia vera eine starke und auffällige

---

[1]) Von Schridde und Türk 1908, Naturf.-Vers. Köln, als besonders wichtiges Argument anerkannt.

myeloische Reizung mit Myelozyten und Megakaryozyten, aber eine sehr starke Verminderung aller lymphatischen Zellen.

Es wäre ohne jede Analogie, daß zwei derartige in Bau und Genese fundamental verschiedene Gewebsarten dieselben Zellen entwickeln sollten und nicht prinzipiell verschieden wären.

II. *Morphologische Unterschiede*[1]).

Alle reifen Zellen des myeloischen Systems zeigen eine deutliche, schon ungefärbt sofort sichtbare Granulation. Es sind Granulozyten. Die *L.* lassen weder ungefärbt, noch bei Färbungen, noch im ultravioletten Lichte eine entsprechende Körnelung erkennen.

Die „Azurgranulation" (S. 135ff.) ist derartig verschieden, daß sie wohl heute allgemein als durchaus heterolog angesehen wird; auch die Altmann-Schriddesche Körnelung wird von niemandem als eine etwa der neutrophilen entsprechende Granulation betrachtet. Granula gibt es in allen möglichen Zellen, z. B. in den Nierenzellen; aber die myeloischen Granulationen sind zweifellos eigenartige Gebilde für sich.

Die morphologische Verschiedenheit der Myeloblasten (S. 171—172) von *L.* ist heute vollständig klargestellt und von allen Klinikern anerkannt. Hier stehen wir auf gesichertem Boden, und hier sind alle Einwände gegen den Dualismus zusammengebrochen.

III. *Chemische Unterschiede.*

Die granulierten Leukozyten enthalten autolytisch und peptisch wirkende Fermente, die *L.* niemals. Autolyse kommt in Organveränderungen, die *L.* aufweisen, nicht vor. Daher erfolgt Einschmelzung nur dort, wo N. zerfallen.

Es treten daher Stern und Eppenstein, Müller, Jochmann, Ziegler wegen dieser Unterschiede im Verhalten peptischer Fermente für die grundsätzliche Trennung der Myeloblasten und *L.* und für die Richtigkeit der dualistischen Lehre ein.

Die Granulozyten besitzen oxydativ wirkende Fermente, Oxydasen, geben daher die Guajakreaktion, die *L.* niemals, nur bei pathologischen Wucherungen, die zu großer Indifferenz der Zellen führen, kann gelegentlich (S. 171) Fermentschwund beobachtet werden. In besonders eleganter Weise zeigt die Winkler-Schultzesche Indophenolblausynthese den Oxydasengehalt.

Es ist natürlich leicht zu *behaupten*, die *L.* gewinnen peptische und oxydierende Eigenschaften auch, aber erst bei der Reifung zu N. Warum geben denn selbst die hochgradigsten lymphatischen Leukämien oder die chronischen *L.*-Ansammlungen, deren Zellen wochen- und monatelang Zeit zur Reifung haben, diese Reaktionen nie? Man müßte in letzterem Falle ja direkt an eine Entwicklungshemmung der *L.*, an ein Unreifbleiben denken. Und warum kann man im Blute nie einen *L.* mit beginnender Indophenolblausynthese auffinden, an der Stelle, die uns so ungezählte Zwischenformen sonst gibt?

Das normale Knochenmark gibt stets intensive Guajakreaktion und Indophenolblausynthese; die Lymphknoten, Thymus und andere Organe versagen. Man käme daher zu dem Schlusse, daß die lymphatischen Organe nie reife Zellen ausbilden, was doch ganz paradox und für ein Organ etwas Unerhörtes wäre.

In der Milz erfolgen die Reaktionen nur in der Pulpa, die zahlreiche zerfallende neutrophile Leukozyten aus dem Blut besitzt. Die myeloischen Metaplasien und das myeloblastische Mark zeigen sehr ausgesprochene Indophenolblausynthese, und zwar schon beim Embryo.

---

[1]) Daß funktionell oder zytogenetisch verschiedene Zellen nicht gleichen Namen tragen dürfen, selbst wenn man sie morphologisch nicht voneinander trennen könnte, halte ich für ein zwingendes logisches Postulat. Auch die Naturwissenschaften trennen aufs schärfste *isomorphe, nur durch die Biologie unterscheidbare Arten.*

Eine rein morphologische Nomenklatur mit deskriptivem Charakter kann denjenigen niemals befriedigen, der dem Wesen und nicht der Form der Erscheinungen nachgeht. Die morphologische Namengebung ist aber auch sofort ungenügend und für das Verständnis hinderlich, wenn man mit Berechtigung zwei einander gleichende Zellformen als in ihrem Wesen, nach Abstammung oder Funktion verschieden, auseinanderhalten muß.

IV. *Biologische Unterschiede.*

Die jungen Zellen des myeloischen Systems, die Myeloblasten, entwickeln aufs deutlichste eine Granulation. Zwischenformen zu Myelozyten sieht man mit Leichtigkeit im Knochenmark, und so skeptisch man im allgemeinen sich gegen Übergangsbilder verhalten muß, hier hat noch jeder Untersucher ohne Anstand aus dem Nebeneinander auch den Schluß auf das Nacheinander gezogen, weil er sich in gebieterischer Weise aufdrängt. Auch bei myeloischen Leukämien trifft man diese Reihe vom Myeloblast zum Myelozyt sehr reichlich im Blute.

Von einer derartigen Differenzierung ist in den 𝓛. der Lymphknoten keine Rede und ebensowenig in den Follikeln oder Keimzentren lymphatischer Organe oder bei den 𝓛. der lymphatischen Leukämien. Auch die neueren Färbungen zeigen nie den Beginn einer Granulation.

In unzähligen Untersuchungen des Blutes ist weder mir noch anderen Hämatologen jemals eine Zelle erschienen, bei der man an Übergang eines 𝓛. in N., Eos. oder Ma. auch nur gedacht hätte. Selbst Maximow und Weidenreich können ebensowenig über derartige Befunde im Blute etwas erwähnen. Da man aber im Blute alle Gewebszellen der hämopoetischen Organe antreffen kann, so müßten auch solche hypothetische Gebilde ab und zu einmal auftauchen.

Diese immer und immer wieder erhobene Tatsache zwingt zu dem Schluß, daß der 𝓛. eine Entwicklung in granulierte L. nie durchmachen kann.

Längere Zeit galten die Zellen der Keimzentren und der Follikel als diejenigen Gebilde, in denen die Umwandlung vor sich gehe, und von Forschern monophyletischer Richtung wurden geradezu die Keimzentrumszellen als mit Myeloblasten identisch erklärt. Diese Ansicht hat selbst von ihren früheren Anhängern ganz aufgegeben werden müssen.

Die myeloischen L. treiben Phagozytose als Mikrophagen. Für kleine 𝓛. ist diese Tätigkeit nicht zu beweisen und man findet bei der großen Gruppe lymphoider Zellen fast nur Makrophagie.

Die Granulozyten zeigen intensiv chemotaktische Phänomene, die 𝓛. gar nicht, so daß selbst bei kleinen Eiterungen der lymphatischen Leukämie keine 𝓛., sondern N. aus dem Blute austreten, obwohl 𝓛. zu Hunderttausenden, L. nur recht spärlich vorhanden sind.

Zahlreiche biologische Differenzen zwischen den beiden Geweben und deren Zellderivaten enthüllt die Pathologie (s. unter VII).

V. *Embryologische Unterschiede.*

Schon von früher Embryonalzeit an besteht scharfe Trennung des lymphatischen und des myeloischen Systems (S. 192ff.). Die Leber enthält nur myeloisches Gewebe. Später finden sich beide in der Milz, aber scharf getrennt. Dabei werden nach eigenen Untersuchungen die lymphatischen Malpighischen Körperchen viel später als die myeloische Pulpa angelegt und enthalten nie Myelozyten oder kernhaltige R. Nach Minot treten lymphatische Bildungen überhaupt erst im 6. Embryonalmonat auf.

Wichtig ist ferner die Tatsache, daß die myeloischen Zellformationen beim Embryo stets um Blutgefäßkapillaren angelegt werden, das lymphatische Gewebe aber diese Beziehung vermissen läßt.

Bei der perivaskulären Anordnung der Malpighischen Körper handelt es sich um etwas anderes. Hier liegt eine ziemlich starke Arterie und keine Kapillare vor, eine Arterie, die nicht streifenförmig von hämopoetischem Gewebe begleitet wird, sondern die einen runden Lymphfollikel durchsetzt.

Auch beim Embryo ist Myelo- und Erythropoese stets vereint, Lymphozytopoese aber nie mit Bildung roter Blutkörperchen alliiert.

Das myeloische Gewebe ist vor dem lymphatischen vorhanden (Naegeli), bildet sich dann zurück und bleibt nur im Knochenmark erhalten. Das lym-

phatische Gewebe dehnt sich gegen Ende des Intrauterinlebens noch weiter aus und nimmt auch nach der Geburt an Bedeutung noch erheblich zu, ist auch beim Erwachsenen leicht imstande, auf die verschiedensten Reize hin sich wieder auszubreiten, während das myeloische Gewebe nur unter besonderen Momenten und an besonderen vorgezeichneten Orten wieder auftreten kann. Dieses verschiedene Verhalten im embryonalen wie im postfötalen Leben schließt eine enge Verwandtschaft oder gar Übergänge aus, insbesondere beleuchtet dieser Gegensatz die Unmöglichkeit, in myeloischen Formationen nur höhere Entwicklungsformen lymphatischer Gewebe zu sehen (Pappenheim [früher], Dominici). Indem aber diese Lieblingsidee der Unitarier zerstört ist, sind zweifellos die Differenzen bedeutend erweitert.

Nun ist es ja leicht möglich, die zuerst auftretenden Blutzellen histologisch zu untersuchen, und dabei konnte ich beweisen, daß es Myeloblasten und keine *L*. sind (s. S. 192).

Dieses frühere Auftreten myeloischer Formationen geben heute auch die Forscher monophyletischer Richtung zu, nur wollen sie darin jetzt keinen Befund von Bedeutung mehr sehen.

Auch Mollier sagt ausdrücklich, daß Differenzen zu *L*. bestehen, und er will das Wort *L*. nicht gebrauchen lassen, denn daß es *L*. seien, wäre eine „willkürliche Annahme", und Maximow hat ganz ähnliche Bedenken (s. S. 194 u. 195); auch Weidenreich sucht durch Einführung des Begriffes der „primitiven Leukozyten" die vorhandene Schwierigkeit zu umgehen. Es muß aber mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß diese Zellen keine besondere Art oder Form sind, sondern bis in alle Einzelheiten hinaus mit jenen Myeloblasten übereinstimmen, die wir in myeloischen Bildungen auch postembryonal und ganz besonders bei Myelosen finden.

VI. *Die vergleichende Anatomie* zeigt bei den Säugern die gleichen Verhältnisse in bezug auf das Zuerstauftreten des myeloischen Zellstaates, auf sein Vorkommen in bestimmten Organen und die Trennung beider Gewebe. Dabei sind die zuerst im Blut auftretenden Zellen typische Myeloblasten.

Es soll zugegeben werden, daß für niedere Tiere diese Verhältnisse nicht genügend geprüft sind (s. S. 197). Pappenheim (Fol. haematol. **12**, 9) erklärt immerhin, es bedürfe der Nachprüfung, ob niedrige Tiere echte *L*. haben.

VII. *Differenzen unter pathologischen Verhältnissen.*

Die Krankheiten beeinflussen die Funktion des myeloischen und des lymphatischen Gewebes in durchaus verschiedener Weise. Fast alle Infektionskrankheiten erzeugen zunächst eine Hyperfunktion des myeloischen Systems, so Pneumonie, Sepsis, Eiterungen, ja selbst die zumeist mit verminderter Zahl der myeloischen L. einhergehenden Affektionen haben doch anfänglich zu einer Hyperfunktion geführt, so Morbilli in der Inkubation, Malaria zur Zeit des Schüttelfrostes, Typhus im Anfang des ersten Stadiums.

Beim lymphatischen System dagegen herrscht zunächst eine Verminderung der Funktion vor, die zum Teil freilich auch durch anatomisch-histologische Läsion geschaffen ist. Erst in der Rekonvaleszenz zeigt sich funktionelle Erholung und Hyperfunktion.

Indem die verschiedenen Krankheiten die Funktionen des lymphatischen und myeloischen Systems zeitlich und quantitativ verschieden beeinflussen, resultieren verschiedene L.-Kurven, die daher bis zu einem hohen Grade für eine spezielle Krankheit typisch verlaufen.

So charakterisiert den Typhus die anfängliche kurzdauernde Vermehrung der myeloischen Zellen, dann die stetig fortschreitende Verminderung bis zum Ende der Lysis, endlich die langsame Erholung, während bei den *L* eine anfängliche starke Verminderung bald von Erholung und Vermehrung gefolgt ist. Bei Pneumonie herrscht im akuten Stadium starke Hyperfunktion des myeloischen Zellstaates und herabgesetzte Tätigkeit des lymphatischen, und beides kehrt sich nach der Krisis um. Aus diesem verschiedenen Verhalten der beiden Gewebe unter pathologischen Bedingungen geht die funktionelle Unabhängigkeit und Differenz und damit auch die prinzipielle Verschiedenheit hervor. So

erklären auch Ziegler und Schlecht (Dtsch. Arch. f. klin. Med. 92), daß dieses ganz verschiedene Verhalten der L. unter pathologischen Verhältnissen ein Beleg für den strengen Dualismus, ja für die Feindschaft der Gewebe sei.

Es gibt *Affektionen*, die das *myeloische Gewebe fast isoliert* ergreifen und das *lymphatische fast unberührt lassen.* So schädigt perniziöse Anämie die Zytogenese im Knochenmark aufs schwerste, während die Einwirkung der Krankheit auf den lymphatischen Apparat unverhältnismäßig gering ist, daher zumeist normale L.-Zahl, aber ungewöhnlich geringe Werte der Granulozyten.

Umgekehrt vernichtet eine ausgedehnte Lymphknotentuberkulose weite Strecken der ℒ.-Bildung und ergibt extrem niedrige ℒ.-Werte, die Läsion der Granulozytenbildung ist dagegen unerheblich oder fehlt. Ein vikariierendes Eintreten neuer lymphatischer Bezirke erfolgt aber nicht. Ein solches müßte aber doch vorkommen, wenn die Myeloblasten einfach ℒ. wären.

Ich habe früher betont, daß das selbst im Laufe von Jahren nicht eintritt. Schon Ehrlich hatte gesagt, wie die Anhänger der monophyletischen Abstammung sich mit dieser Tatsache abfinden wollen, ist schwer zu begreifen. Bisher vermissen wir denn auch immer noch jeden Erklärungsversuch.

Es gibt also kein kompensatorisches Eintreten der lymphatischen und myeloischen Gewebe und Systeme füreinander.

Es ist wohl leicht zu verstehen, daß der Kliniker derartige Erfahrungen, die ihm diagnostisch von so großem Werte sind, als Beweise für die Richtigkeit der dualistischen Lehre auffaßt. Wie kann man anders erklären, daß bei destruierenden Prozessen in den vergrößerten Lymphknoten (Tuberkulose, Spindelzellensarkom, Karzinom, Lymphosarkom) die ℒ.-Zahl im Blute abnimmt, bei echt hyperplastischen Prozessen (Lymphadenosen, postinfektiöse Hyperplasien) aber viele Monate lang eine starke Zunahme von ℒ. und Auftreten junger oder pathologischer Formen konstatiert wird? Wie können wir anders als bei Ehrlichscher Auffassung begreifen, daß bei septischem Granulozytenschwund oder bei perniziöser Anämie die myeloischen Zellen in so ausgesprochener Weise vermindert im Blute zu treffen sind, während die ℒ. viel weniger oder gar nicht an der Abnahme sich beteiligen?

Nun gibt es sogar Affektionen, bei denen die ℒ. im Blute an Zahl immer mehr abnehmen; im Knochenmark ist aber die Menge der Myeloblasten eine sehr große, und es besteht Leukozytose, also starke Ausfuhr der Zellen, nur nicht der lymphoiden Elemente aus dem Knochenmark, so in einer Beobachtung von Ricca (Fol. haematol. 9, 206) bei Sepsis puerperalis, so daß der Autor darin eine kräftige Stütze für die dualistische Trennung erblickt.

Ähnlich besteht das Mark bei perniziöser Anämie ganz vorwiegend aus Myeloblasten. Es gehört aber zu den größten Seltenheiten, daß man jetzt im Blute auch nur eine einzige Zelle dieser Art trifft.

Domarus sah bei experimentellen Blutgiftanämien eine Reduktion des lymphatischen Systems durch myeloische Metaplasie in Milz und Leber, aber Myeloblastenmark.

Bei perniziöser Anämie mit Myeloblastenmark sind lymphatische Überproduktion in Milz, Lymphknoten, Leber usw. nirgends zu finden, wie ich in einer Studie mit Schatiloff und in weiteren Fällen gesehen habe. Mithin ist dieses Myeloblastenmark schon von vornherein keine lymphatische Bildung. Wenn dabei im Magen oder Darm ℒ.-Infiltrate sich finden, so sind das lediglich entzündliche Infiltrate, nicht Hyperplasien.

So sieht man denn, daß zahlreiches Vorhandensein ungranulierter Markzellen und lymphatische Überproduktion anderen und gewöhnlich entgegengesetzten Bedingungen ihre Entstehung verdanken.

Die rasende *Wucherung beider Systeme* schafft *zwei verschiedene Leukämiearten*: die lymphatische und die myeloische.

Noch vor wenigen Jahren schienen gerade die Verhältnisse bei den Leukämien für eine einheitliche Auffassung der L.-Bildung zu sprechen, indem Zwischenformen zwischen den Hauptarten der Leukämie vorkommen sollten. So sah man myeloische in lymphoide übergehen oder mit sehr viel ℒ.-ähnlichen

ungranulierten Zellen verlaufen oder (sehr selten, Fall Warburg) lymphoide in myeloische sich entwickeln. Auch in den Gewebswucherungen sollten alle möglichen Zwischenformen vorkommen. So haben Pappenheim (früher, Fol. haematol. **4**, 208), Hirschfeld und Grawitz auch dieses Moment gegen den Dualismus vorgebracht.

Es hat sich aber gezeigt, daß solche Zwischenformen lediglich scheinbare und nicht wahre, histologische sind, und daß sie auf der Verkennung ungranulierter myeloischer Zellen, der Myeloblasten, beruhen. Heute können wir solche lymphoide, rein äußerlich und scheinbar lymphatische Leukämien schon nach dem Blutbild als Myeloblastenleukämien diagnostizieren, und die spätere histologische Forschung ergibt, daß tatsächlich myeloische Wucherung vorliegt.

Die eingehende histologische Forschung der leukämischen Affektionen (W. H. Schultze, Erich Meyer und Heineke, Fabian, Naegeli und Schatiloff, Pappenheim und Hirschfeld, Herz u. a.) ergab, daß es *zwei lymphoide Leukämien* gibt, die auch *histologisch ganz scharf getrennt* werden konnten, als Wucherung des lymphatischen und des myeloischen Gewebes, und es stellte sich dabei ein ausgesprochen *histologischer Gegensatz zwischen den beiden Systemaffektionen heraus*, so daß nachher selbst Pappenheim diese Tatsache als am „allerevidentesten" und „als nicht fortzuleugnende Tatsache" für eine dualistische Auffassung bezeichnet.

Das tritt am stärksten hervor in der Milz, in der bei Lymphadenose die Follikel auf Kosten der Pulpa sich immer mehr ausdehnen, das ganze Pulpagewebe schließlich durch Kompression völlig verdrängen und vernichten, während umgekehrt bei der Myelose die Wucherungen in der Pulpa beginnen, dann allmählich die Follikel verkleinern und schließlich völlig vernichten. In beiden Fällen wird die Milz ein gleichmäßiges Gewebe, im ersten Falle ein lymphatisches, im zweiten ein myeloisches, und es ist gewöhnlich nur an den spärlich vorhandenen Trabekeln noch zu erkennen, daß es sich um die Milz handelt.

In der Leber setzt die Lymphadenose rundliche Follikelhaufen im interazinösen Bindegewebe; zu einer wesentlichen Erweiterung der Kapillaren kommt es selten und zu einer Kompression der Leberzellenbalken nie; eine nennenswerte intraazinöse Wucherung oder gar eine diffuse wird auch nie beobachtet. Bei der Myelose aber ist, analog der embryonalen Blutbildung, die Erweiterung und Ausbuchtung der Leberkapillaren und die Ausfüllung derselben mit Zellen eine außerordentlich hochgradige, und es können sich große extrakapilläre Herde im Gebiet des Acinus selbst entwickeln, wodurch die Leberzellenbalken stellenweise vollkommen zerstört, sehr oft aber stark komprimiert werden. Außerdem finden sich streifenförmige, oft deutlich adventitielle, selten bandförmige myeloische Bildungen im interazinösen Bindegewebe, aber nicht rundliche, follikuläre Knötchen und gewöhnlich ohne völlige Umscheidung der Gallenwege. Auch findet niemals etwa eine myeloische Wucherung intraazinös und eine lymphatische interazinös statt; derartige Mischungen gibt es nicht. Dagegen fehlen vielen Myelosen die interazinösen leukämischen Einlagerungen völlig oder nahezu, während Fehlen der interazinösen Lymphome bei Lymphadenosen nur bei ganz akutem Verlauf vorkommt.

In den Lymphknoten dehnen sich die Follikel und die Markstränge bei lymphatischer Wucherung stark aus, und die Struktur der Lymphknoten wird vollkommen verwischt; man findet nur einen $\mathfrak{L}$.-Haufen. Bei Myelosen dagegen treten die myeloischen Formationen im Gebiet der Markstränge und in den Sinus auf. Sie gewinnen vom Zentrum des Lymphknotens her immer größere Ausdehnung, verkleinern allmählich die Follikel und können diese schließlich vollständig spurlos vernichten.

Im Thymus entsteht bei den Lymphadenosen eine mächtige lymphatische Wucherung, so daß ein sehr großer Thymus ganz gewöhnlich gleichsam rekonstruiert gefunden wird. Dagegen existiert bisher in der Literatur kein Fall, in dem bei Myelose ein erheblicher Thymus getroffen worden wäre. Auch im Darm beginnt die myeloische Wucherung zwischen den Follikeln, die kleinzellige lymphatische aber mit Vergrößerung der Follikel.

Im Knochenmark treten bei den Lymphadenosen zuerst kleine Knötchen auf, die sich allmählich vergrößern und schließlich unter Erdrückung des myeloischen Gewebes konfluieren. Derartige Knötchen enthalten nur lymphatische Elemente in ihrem Innern, nie Myelozyten oder kernhaltige R.; sie scheinen von den Gefäßen auszugehen, die mantelförmig umscheidet sind. Es stehen sich daher im Knochenmark bei den Lymphadenosen myeloisches und lymphatisches Gewebe geschlossen gegenüber, und selbst in weit vor-

geschrittenen Fällen findet man keine diffuse Einstreuung von *L.* im myeloischen Gewebe, sondern geschlossene und getrennte Zellaggregate lymphatischen und myeloischen Charakters.

Aus diesen Befunden erhellt der *Gegensatz zwischen den beiden Gewebsarten.* Es läßt sich keine allmähliche Umwandlung des einen Gewebes in das andere finden, sondern wenn lymphatisches Gewebe wuchert, so wuchert es aus sich heraus und vernichtet das myeloische durch Kompression, und umgekehrt.

Daher konnten Erich Meyer und Heineke den Satz aufstellen: Das histologische Verhalten trennt die beiden Leukämien geradeso scharf wie die Verschiedenheit ihres Blutbefundes.

Die gleichen gegensätzlichen Verhältnisse hatte ich auch für die embryonalen Bildungen festgestellt, speziell die Tatsache, daß die embryonale Leber nur myeloisches Gewebe enthält und in der Milz die Follikel aus sich herauswachsen und viel später angelegt werden als die zuerst rein myeloische Pulpa.

Dieser Gegensatz ist einer der wertvollsten Beweise für den Ehrlichschen Dualismus der Gewebe; denn in keinem Falle ist es bisher gelungen, bei einer Myelose die Umwandlung eines Keimzentrums oder eines Follikels in myeloisches Gewebe nachzuweisen, wie man früher vom monophyletischen Standpunkte aus die Histogenese hingestellt hatte.

Als besonders überzeugend habe ich immer die Tatsache hingestellt, daß *bei Lymphadenosen* die *Umwandlung des Knochenmarkes keine diffuse* ist, *sondern kleine Knötchen* auftreten, und das myeloische Gewebe sich passiv verhält; s. das Erhaltensein rein myeloischer Komplexe von lockerem Aufbau in Fabian, Naegeli und Schatiloff (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 441, 457) und bei Herz (Abgrenzung allenthalben eine ziemlich scharfe).

Ich erblicke hierin eine der wichtigsten Stützen für die Richtigkeit der dualistischen Lehre. Wären tatsächlich, wie die Unitarier annehmen, die Lymphoidzellen des Knochenmarks (Myeloblasten) Lymphozyten oder indifferente Stammzellen — bald im Zustande der Lymphoplastik, bald als im Zustande der Myeloplastik —, so könnte man nicht einsehen, warum sie jetzt bei lymphatischer Leukämie nicht lymphoplastisch tätig sind. Aus den Knochenmarkbefunden geht also hervor, daß diese Lymphoidzellen des myeloischen Gewebes (die Myeloblasten) bei lymphatischer Leukämie gerade so passiv sind wie die lymphatischen Follikelzellen bei myeloischer Leukämie.

Ich zeige später, daß bei myeloischer Leukämie kleine lymphatische Wucherungen an einzelnen Stellen getroffen werden, wie auch umgekehrt bei Lymphadenosen ab und zu myeloische Bildungen. Mit der Mehrzahl der Autoren fasse ich derartige Formationen als kompensatorische, nicht leukämische, auf. In die gleiche Kategorie gehört die Mischleukämie von Herz (Lymphadenose mit myeloischer Milzpulpa). Auch dieser Autor anerkennt den strengen Gegensatz der Gewebswucherung und betont ihn sogar für diese „Mischleukämie". Er denkt also auch nicht an einen Übergang einer Gewebsformation in die andere, sondern an getrennte Wucherung beider Systeme.

Die Leukämieforschung hat also alle früheren Argumente für eine Umwandlung einer bestehenden Leukämie im Sinne unitaristischer Anschauung vollständig zurückgewiesen und Beweise für die Artnatur der Myeloblasten und die dualistische Auffassung der leukozytenbildenden Gewebe geliefert.

Da man bei schweren Anämien oft im Knochenmark ganz dominierend Myeloblasten trifft, so müßte für denjenigen, der diese Zellen einfach den *L.* gleichsetzt, die Versuchung entstehen, solche Anämien trotz des abweichenden Blutbefundes als lymphatische Leukämien zu erklären. In der Tat scheint mir das bei der aplastischen Leukämie von A. Wolff (Berl. klin. Wochenschrift 1905, Nr. 2) geschehen zu sein.

In der ersten Beobachtung von Wolff kann ich nur eine schwere Anämie erkennen. Auch der Sektionsbefund ergibt keine Beweise für Leukämie; denn Lymphome der Leber sind zu vieldeutig. Die angeblichen *L.* der Rippe sind gewiß Myeloblasten, und der Blutbefund ist kein leukämischer je gewesen. Freilich ist die Beobachtung zu ungenau mitgeteilt, als daß ein sicherer Entscheid möglich wäre. Ganz dieselben Befunde habe ich

wiederholt bei perniziöser Anämie als Myeloblastenmark erhoben, ebenso Reckzeh bei Pyrodinanämie und Morawitz und Rehn bei posthämorrhagischen Anämien, und sie haben die gefundenen Zellen als Myeloblasten erklärt.

Es wird aber wohl niemandem einfallen, bei perniziösen und experimentellen Anämien, trotz der 92% Myeloblasten im Mark, von Leukämie zu sprechen, wie man diese Annahme kaum umgehen könnte, wenn Myeloblasten einfach *L.* wären.

Gegen die dualistische Auffassung werden gewöhnlich noch zwei Argumente vorgebracht, die ich in aller Kürze hier zurückweisen möchte, nämlich der Fall von Osteosklerose ohne Knochenmark von Nothnagel und die nur vorübergehende *L.*-Verminderung nach Eröffnung des Ductus thoracicus und dem Ausströmenlassen der Duktuslymphe.

In dem Falle von Nothnagel fehlt eine eingehende histologische Untersuchung, sonst hätte sie zweifellos das Auftreten myeloischer Gewebsformationen in Milz, Leber usw. zum Vorschein gebracht, wie ja seither diese Metaplasie in allen Fällen von Osteosklerose (s. S. 201) histologisch nachgewiesen ist. Die normale (?) Blutleukozytenzahl kann daher nicht überraschen, und es sollte endlich dieser so ungenügende studierte und heute prinzipiell in jeder Hinsicht erklärte Fall aus der Diskussion verschwinden.

Nach Eröffnung des Ductus thoracicus ist von einer großen Zahl von Untersuchern zuerst eine starke *L.*-Abnahme des Blutes konstatiert worden, die indessen nach relativ kurzer Zeit normalen Verhältnissen Platz macht, selbst wenn die Lymphe dauernd zum Abfluß gebracht wird.

Hier ist zunächst schon die Annahme, daß der Abfluß der Duktuslymphe die anfängliche Reduktion bedinge, zum mindesten nicht bewiesen, denn jeder schwerere operative Eingriff, gleichgültig wo, hat die gleiche *L.*-Abnahme zur Folge. Außerdem gibt es nach Crescenti (Sperimentale 1904) überaus leicht Thrombosen im Gebiete des Ductus thoracicus, so daß die Lymphe staut und andere Abflußwege sucht (ebenso v. Frey, Kongr. f. inn. Med. 1892). Endlich ist heute der direkte Übertritt der *L.* der Lymphknoten in die Gefäßbahn sichergestellt. Schumacher (Arch. f. mikr. Anat. **54**. 1899), der diese Verhältnisse am eingehendsten studiert hat, hält diesen direkten Übertritt mit Umgehung der Lymphgefäße für sehr beträchtlich, desgleichen Crescenti, weil niemals bei seinen Experimenten lymphatisches Gewebe kompensatorisch im Knochenmark auftrat.

Ich möchte hier endlich noch erwähnen, in welcher Weise die Forscher *monophyletischer Auffassung* diejenigen Befunde zu erklären versuchen, die doch zu der Annahme gewisser Differenzen in den beiden Geweben führen müssen. Es ist bereits gesagt worden, daß funktionelle Unterschiede von ihnen zugegeben werden. Es sollten daher die Zellen der Lymphfollikel (und Keimzentren) einseitig differenziert und quasi „immun“ gegen den gewebsumwandelnden Reiz (Pappenheim) sein, oder es bestände eben zur Zeit keine Tendenz zur Differenzierung in der Richtung granulierter *L.* (Weidenreich). Diese Annahme der einseitigen Differenzierung verträgt sich aber nicht mit der Auffassung, daß diese Zellen als Blut-*L.*, nachher nach unitaristischer Ansicht doch die Umwandlung durchmachen sollen.

Es ist auch auf verschiedene Blutversorgung und daher anderes Medium hingewiesen worden; aber wir sehen ja die beiden Formationen, Zelle an Zelle, sich berühren und können doch keine Umwandlungen sehen.

Weidenreich glaubt die unzähligen klinischen Befunde, in denen sich *L.* und granulierte L. in Krankheiten in ihrem Auftreten ganz verschieden verhalten, einfach mit der Annahme einer Hilfshypothese erledigen zu können, es seien „uns die Bedingungen nicht bekannt, unter denen die Umwandlung in granulierte Elemente vor sich geht oder ausbleibt; das Wesen der Lymphämie z. B. könnte (S. **310** der Monographie sogar als positiv sicher hingestellt) ja gerade darin bestehen, daß die indifferente Knochenmarkszelle die Fähigkeit verliert, granulierte L. zu bilden, und nun nur *L.* in die Zirkulation schiebt, die aber auch aus dem gleichen Grunde sich nicht weiter zu differenzieren vermögen“. Daß die Leukämieforschung derartige Hypothesen vollkommen widerlegt hat durch den Nachweis von Lymphämien ohne Knochenmarksaffektion oder mit kleinen Knötchen bei vollkommen normaler L.-Bildung im Marke, hätte auch Weidenreich leicht aus der Literatur ersehen können. Das vorliegende Beispiel zeigt aber, wie derartige Hypothesen von verhinderter Umwandlungsfähigkeit der Zellen sofort zusammenbrechen, wenn sie so postuliert werden, daß sie einer histologischen Prüfung zugänglich sind.

Abstammung der Blutzellen.

Nach Erledigung aller prinzipiellen Verhältnisse können wir die Blutzellen genetisch in folgender Weise miteinander in Beziehung bringen.

Die Mesenchymzellen, soweit sie zur Blutbildung tätig sind, differenzieren sich für die Blutbildung in zwei Gewebe: myeloisches und lymphatisches.

Diese Trennung ist schon in früher Embryonalzeit vollzogen; sie ist, wie z. B. die Differenzierung des Endoderms, nicht mehr reversibel, weder in späterer Embryonalzeit, noch unter pathologischen Verhältnissen des postfötalen Lebens, so wenig wie jemals eine Leberzelle zu einer Darm- oder Pankreaszelle werden kann, obwohl ursprünglich alle von gleichen endodermalen Zellen aus ihre Entwicklung nehmen. Dagegen muß physiologisch und pathologisch den nicht weiter differenzierten Mesenchymzellen in der Umgebung der Gefäße die Möglichkeit späterer Differenzierung, und zwar nach beiden Richtungen, zugesprochen werden.

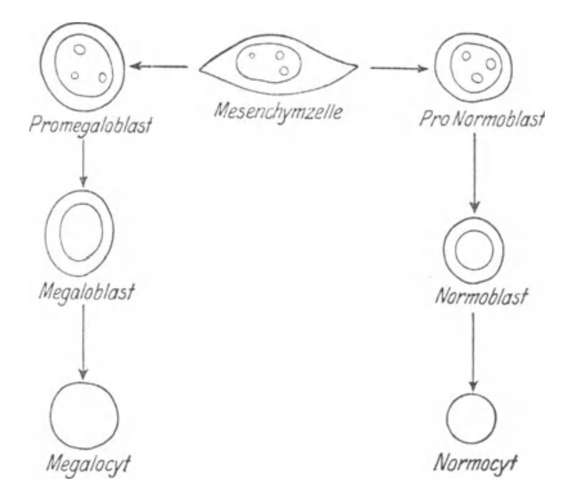


Abb. 26. Erythropoetisches System.

Dies ist keineswegs ohne Analogie. So entstehen in früher Embryonalzeit aus anderen Mesenchymzellen, den **Bindegewebszellen** Knorpel- und Knochenzellen. Die gleiche, embryonal vorkommende Differenzierung bleibt den Bindegewebszellen physiologisch und pathologisch erhalten, indem diese auch in spätester Zeit wiederum Knorpel und Knochen bilden können.

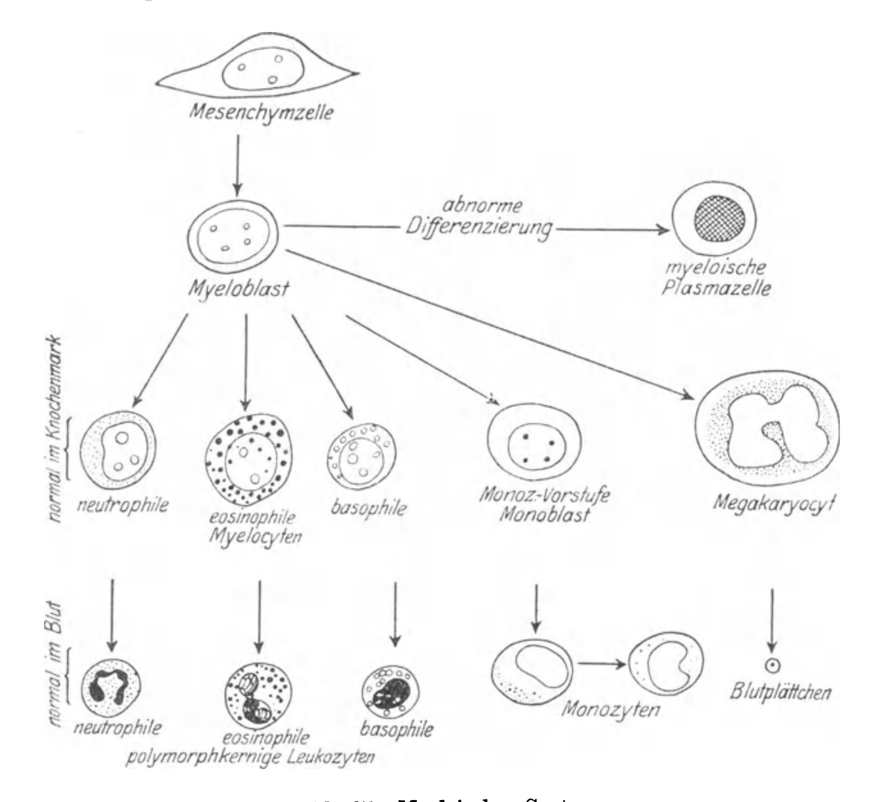


Abb. 27. Myeloisches System.

Auch hier sind es die nicht weiter spezialisierten Zellen, die eine embryonal mögliche Weiterentwicklung für alle Zeit bewahren.

Hierin liegt der springende Punkt.

Hohe Differenzierung schließt Übergänge zu anderen Zellen aus, nicht durchgeführte Differenzierung ermöglicht spätere Spezialisierung.

So wenig aber schon embryonal definitiv differenzierte Zellen später wieder entdifferenziert werden können oder in andere hochspezialisierte übergehen, so wenig können die einmal ausgebildeten Erythroblasten sowie die myeloischen und lymphatischen Elemente nachträglich noch verändert werden.

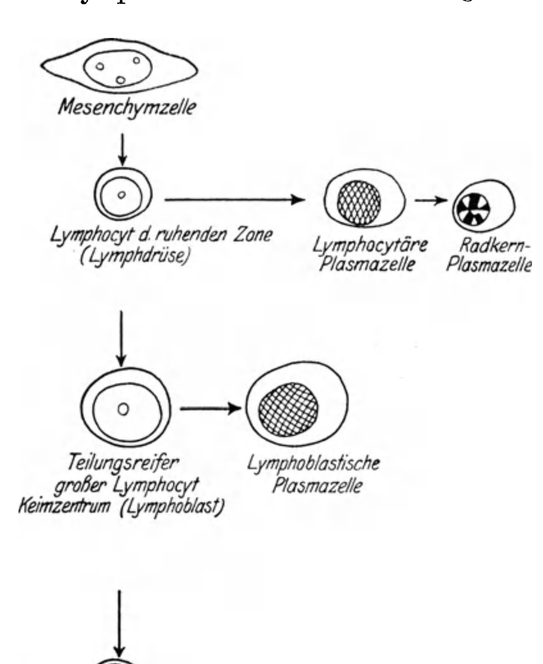


Abb. 28. Lymphatisches System.

Erythropoese:

Die ontogenetisch ältesten R. sind die Megaloblasten. Sie entstehen aus Mesenchymzellen und existieren lange, bevor L. überhaupt vorkommen. Viel später tritt eine zweite Generation auf: Normoblasten. Diese sind für den erwachsenen Menschen die Stammzellen der R. Pathologisch können Megaloblasten wieder auftreten, wahrscheinlich dadurch, daß sie unter bestimmten Reizen aus indifferenten Mesenchymzellen sich wieder bilden, nicht aber durch Umwandlung aus Normoblasten.

Myeloisches System:

Übergänge zwischen myeloischem und lymphatischem System sind abzulehnen aus embryologischen, histologischen, pathologischen, biologischen Gründen.

Aus Myeloblasten entwickeln sich fünf Reihen, neutrophile, eosinophile, basophile (Ma.) L. und Monoz., ferner auch Megakaryozyten.

Pathologisch können aus Myeloblasten myeloische Plasmazellen werden.

Zwischenformen zwischen Mesenchymzellen und Myeloblasten kann ich im Blute nie finden. Nach den Erfahrungen der Embryologie vollzieht sich ein derartiger Wechsel, die Ausbildung einer neuen Art, im Gewebe stets ganz plötzlich und ohne Zwischenformen.

Lymphatisches System:

Die ontogenetisch älteste Zelle ist der kleine $\mathcal{L}$. des ruhenden Gewebes. Bei lebhafter Neubildung entstehen größere $\mathcal{L}$. (so in den Keimzentren), aus ihnen die kleinen Blutlymphozyten.

Aus den Zellen des lymphatischen Systems gehen Plasmazellen hervor, unter besonderen Einflüssen, die vom normalen Entwicklungsweg wegführen.

Die Abstammung der Blutzellen nach anderen Autoren.

Am nächsten kommt meine Darstellung derjenigen von Ehrlich. Sie unterscheidet sich außer durch die Auffassung der Monoz. als einer reifen Zellart besonders dadurch, daß eine Ableitung der Myelozyten aus den Ehrlich noch nicht bekannten Myeloblasten vorgenommen wird.

Damit soll keineswegs bestritten werden, daß normalerweise die Hauptvermehrung der Markzellen durch Myelozytenmitosen erfolgt, und daß nur bei stärkeren Anforderungen auf die Myeloblasten zurückgegriffen wird.

Wolff bezeichnete diese Stammzelle als indifferente Lymphoidzelle und bestreitet, daß die eigentlichen $\mathcal{L}$. sich weiterentwickeln.

Grawitz akzeptierte fast durchweg die Pappenheimschen Ableitungen und damit die Möglichkeit der vielen Übergänge; nur hat in seinem System die Ma. als angebliche Degenerationsform keinen Platz. Er setzt als primitivste Stammform eine große Zelle mit homogenem Protoplasma an die Spitze des Stammbaumes. Dies widerspricht der Erfahrung, daß junge und ontogenetisch tiefstehende Formen stets ein basophiles Protoplasma besitzen. Durch die Verkennung dieser Tatsache kommen im Schema von Grawitz die N. in einen prinzipiellen Gegensatz zu allen anderen Blutzellen, was doch absolut unberechtigt ist. Die Grawitzschen Knochenmarkszellen mit homogenem Protoplasma sind Artefakte des Ausstriches, die im Schnitt nie vorkommen.

In letzter Zeit hat Pappenheim den Myeloblasten nicht mehr wie viele Jahre lang (als Lymphoidozyt) für die Stammzelle aller weißen und roten Blutzellen angesehen, sondern die Monoz. als die Urformen hingestellt. Diese theoretische Spekulation hat keine Annahme gefunden.

Die Auffassung von Ferrata nimmt gleichfalls eine Stammzelle für alle roten und weißen Zellen an, den Hämozytoblast (morphologisch = Naegelis Myeloblast). Diese Zelle treibe zuerst nur Erythropoese, zunächst primäre (Megaloblastenbildung), dann sekundäre (Normoblastenbildung), später Myelopoese und zuletzt im dritten embryonalen Stadium in lymphoblastischer Funktion Lymphozytopoese. Volldifferenzierte $\mathcal{L}$. ließen aber keine R. oder L. mehr entstehen.

Nomenklatur.

Bei der großen Verwirrung in der Namengebung der hämatologischen Forschung dürfte die folgende Übersicht willkommen sein. Fettgedruckt sind die von mir in diesem Buche verwendeten Bezeichnungen.

Azidophile Zellen = α-Granulation = *Eosinophile*. S. 151.

„Azurgranula". Die allein mit Giemsa färbbaren, keine Oxydasenreaktion gebenden Granula der $\mathcal{L}$. S. 135.
Sie sind eine bestimmte Art der azurophilen Granula.

Azurophile Granula, einfach tinktorieller Begriff für bei Giemsa rot gefärbte, sehr verschiedenartige Gebilde. S. 136.

Arnethsche Zellen = Neutrophile mit geringer Kernlappung, zum Teil relativ junge, zum Teil pathologische Zellen. S. 180.

Basophile Zellen. Zwei verschiedene Zustände werden zu der Namengebung benutzt, wodurch vielfach Verwirrung entsteht.

1. Zellen mit basophilem Protoplasmanetzwerk = β-Granulation: Ehrlich (ist keine Granulation!), so in $\mathcal{L}$., Myeloblasten, Monoz. S. 135, 143.
2. Zellen mit basophilen Granulationen:
   a) metachromatische Granula = *Mastzellen* = γ-Granulation. S. 161.
   b) nicht metachromatisch:
      I. echte, dauernd basophile Körnelung bei Tieren, δ-Granulation von Ehrlich;
      II. basophile Jugendquote der Granulation, oft neben eosinophilen oder neutrophilen. S. 149, 152, 178.

Eosinophile = azidophile Zellen = α-Granulation. S. 151.

Hämatoblast, theoretische Stammzellen von Blutzellen. Hayemscher Hämatoblast = Blutplättchen. S. 182.

Hämatogonie, theoretische Stammzelle von roten und weißen Blutzellen.

Hämohistoblast (Ferrata), fixe Mesenchymzelle: a) chromophil bei Vitalfärbung = Zellen des retikuloendothelialen Apparates; von denen die Monoz. abstammen sollen; b) chromophob in Plasmazellen, Wanderzellen.

Hämozytoblast (Ferrata). Theoretische Stammzelle der roten und weißen Blutzellen, morphologisch identisch mit Myeloblast.

Histioide Leukozyten. S. 240.

Klasmatozyt = Adventitiazelle, ruhende Wanderzelle.

1. Marchandscher Klasmatozyt, ohne metachromatische Granula, nur basophiles Retikulum.
2. Ranvierscher Klasmatozyt, mit metachromatischer echter Granulation = Mastzelle bei Amphibien, nicht bei Säugern.

Leukoblast (Pappenheim, früher dessen Myeloblast), Zwischenstadium Myeloblast—Myelozyt, mit bereits älterer Kernstruktur. S. 170.

Lymphoblast, jungkerniger größerer Lymphozyt. S. 135.

Lymphozyt, Zelle des lymphatischen Systems, morphologisch histogenetischer Begriff. S. 134.

Lymphoidocyt (Pappenheim) = theoretische Stammzelle aller Leukozyten nach Pappenheim, morphologisch identisch mit Myeloblast.

Lymphogonie (Benda), theoretische Stammzelle der *L.*, daher synonym mit Lymphoblast. S. 134.

Lymphoide Zellen = lymphozytenähnliche Zellen, über deren Abstammung aus lymphatischem oder myeloischem System man sich nicht aussprechen kann oder will. (Morphologischer Begriff!) Nur in diesem Sinne sollte der Name noch gebraucht werden.

Lymphoidzelle = pathologische Lymphozyten, die von manchen Autoren aber als wenig differenziert, quasi embryonal angesehen werden. S. 255.

„Indifferente Lymphoidzelle" (Michaelis und Wolff), theoretischer Begriff = Stammzellen aller weißen Zellen.

Makroblasten: junge, große, jungkernige Normoblasten ohne Nukleolen, einfache Jugendformen. S. 96.

Markzellen = (weiße) Knochenmarkzellen:

1. Granulierte = *Myelozyten* (Ehrlich). S. 165.
2. Ungranulierte = *Myeloblasten* (Naegeli), sofern sie dem myeloischen System angehören. S. 168.
   Cornilsche, H. F. Müllersche, Robinsche Markzellen sind Myelozyten + (!) Myeloblasten, keineswegs nur Myeloblasten, weil all diesen Autoren der Nachweis der Granula nicht gelungen ist, und erst dieser Nachweis die Trennung gestattet. Trojesche Markzellen sind große (pathologische) *L.* einer Leukämie.
3. Hyaline Markzellen (Grawitz), angebliche Stammformen aller roten und weißen Blutzellen, Artefakte der Ausstriche.
4. Trojesche Markzellen, pathologische *L.* einer verkannten Lymphadenose.

Mastzellen = γ-granulierte Leukozyten. S. 161.

Megakaryozyt = Parenchymriesenzelle des Knochenmarkes. S. 173.

Metamyelozyt (Pappenheim), Myelozyten mit beginnender Kernpolymorphie, Zwischenform zu polymorphkernigen Leukozyten. S. 166.

Monozyten = große Mononukleäre u. Übergangsformen von Ehrlich. S. 141.

Myeloblast (Naegeli), ungranulierte und unreifste Zelle des myeloischen Systems in allen myeloischen Formationen. S. 168.

Synonyma:

1. Lymphoide Knochenmarkzelle (Türk 1904).
2. Lymphoidzelle (Türk 1905), begrifflich, aber dann doch nicht identisch mit Myeloblast (Naegeli).

3. Basophiler Myelozyt (Dominici).
4. Knochenmarkslymphozyten (unitaristische Auffassung).

Myelozyt (Ehrlich):

1. α-, γ-, δ-, ε-granulierte eosinophile, basophile und neutrophile Markzellen des myeloischen Systems. S. 165.
2. Basophiler Myelozyt (Dominici) = Myeloblast (Protoplasma basophil).
3. Basophiler Myelozyt (Grawitz) = basophil granulierter Myelozyt.
4. Basophiler Myelozyt (Blumenthal) = Myelozyten mit unreifer neutrophiler Granulation. S. 167.
5. Basophiler Myelozyt (Ziegler) = Monoz. Zwischen Monoz. und Myeloblast bestehe kein prinzipieller Unterschied.

Myelogonie (Benda), theoretische Stammzelle des ganzen myeloischen Systems, ähnlich Klein.

Neutrophile Zelle = ε-Granulation. S. 148.

Mononukleäre große Zellen (Ehrlich) = *Monozyten* (Pappenheim). S. 141.

Plasmazelle. S. 176. Verschiedene Formen S. 176.
Waldeyersche Plasmazelle = Mastzelle.
Vom Typ Marschalko = mit Radkern.
Vom Typ Krompecher = mit stark vakuolisiertem Protoplasma.
Vom Typ Unna = ohne Radkern, angeblich aus Bindegewebszellen.
Plasmatochterzelle = kleine Form, nach manchen = Lymphozyt.

Polyblast (Maximow), Sammelname für die hämatogenen und adventitiellen *L.* bei chronischer Entzündung des Bindegewebes. S. 242ff.

Polynukleäre Zelle, schlechter, unrichtiger Name statt des hier konsequent gebrauchten „polymorphkernige Zellen".

Proerythroblasten, jüngste Erythroblasten mit sehr jungem, noch Nukleolen zeigendem Kern und tiefblauem basophilen, ungleichmäßigen Protoplasma. S. 97.

Promegaloblast (Ferrata), der dem Megaloblasten zukommende Proerythroklast. S. 97.

Promyelozyten (Pappenheim), Zwischenform Myeloblast—Myelozyt. S. 166. Ferrata trennt proneutrophilen Myeloblast mit feiner, azurophiler Granulation und neutrophilem Promyelozytmit schon neutrophiler Körnelung.

Pronormoblast (Ferrata) der dem Normoblasten zukommende Proerythroblast. S. 97.

Radkernlymphozyt, Lymphozyt mit Radkern, Kernpyknose. S. 135.

Reizungsformen (Türk) = *Plasmazellen.* S. 176.

Riedersche Zellen, Zellen mit pathologischer Kernlappung, bei *L.* und Myeloblasten, ohne physiologische Analoga.

Sinusendothelien der Milz, Milzzellen des reticulo-endothelialen Apparates. S. 235.

Splenozyten = hypothetischer Begriff. Die angedeutete Beziehung besonderer Milzzellen ist theoretisch. S. 235.

Übergangsformen (Ehrlich) = ältere Monozyten. S. 141.

Unreife Zellen (Grawitz) = große pathologische *L.* und Myeloblasten.

Wanderzelle, primäre (Saxer), theoretischer Begriff. S. 192.

Monographien, Lehrbücher, Zeitschriften und Atlanten der Hämatologie.

Arneth, Die qualitative Blutlehre. Klinkhardt. Leipzig 1920. — Banti, Trattato di Anatomia patologica. Milano 1906. — Bezançon et Labbé, Traité d'hématologie. Paris 1904. — Cabot, Clinical Examination of the blood. III. Aufl. Longmans, Green

and Co. — Champy, Le sang et les maladies du sang. Soc. d'édit. scient. et méd. Paris 1913. — Coles, The Blood. III. Aufl. London 1905. — da Costa, Clinical Hematology. II. Aufl. Philadelphia 1906. — v. Decastello u. Krjukoff, Untersuchungen über die Struktur der Blutzellen. Urban u. Schwarzenberg. Wien 1912. — Domarus, Taschenbuch der klinischen Hämatologie. II. Aufl. Thieme. Leipzig 1920. Methodik der Blutuntersuchung. Springer. Berlin 1921. — Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891. — Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. Nothnagelsche Samml. Wien 1898. — Ewing, Clinical pathology of the blood. II. Aufl. Philadelphia 1903. — Ferrata, Morfologia del sangue normale e pathologica. Milano 1912. Le Emopatie. Milano 1918. — Folia haematologica. Intern. Zentralorgan für Blut- u. Serumforschung **1—19**. 1904—1918. Redigiert von Pappenheim. Forts. hrsg. von Naegeli u. Hirschfeld, 1918—1922. — Gilbert et Weinberg, Traité du sang. Baillières. Paris 1913. — Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. IV. Aufl. Leipzig 1911. — Gulland a. Goodall, The Blood. W. Green. Edinburgh a. London 1912. — Haematologica. Redigiert von Ferrata. 1920—1922. — Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902. — Hayem, Du Sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889; Leçons sur les maladies du sang. Paris 1900. — Helly, Die hämopoetischen Organe usw. Nothnagelsche Samml. Wien 1906. — Hirschfeld, Lehrbuch der Blutkrankheiten für Ärzte und Studierende. Hirschwald. Berlin 1918. — Labadie-Lagrave, Traité des maladies du sang. Paris 1893. — Lazarus u. Naegeli, Die Anämie. II. Aufl. Hölder. Wien 1909. Nothnagelsche Samml. — Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. II. Aufl. Jena 1896. — Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Jena 1892. — Martelli, Le malattie del sangue e degli organi emato-poietici. Torino 1913. — Meyer, E., u. Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1907. — v. Müllern, Grundriß der klinischen Blutuntersuchung. Leipzig u. Wien 1909. — Naegeli, Krankheiten des Blutes und der Drüsen mit innerer Sekretion in Diagnostische und therapeutische Irrtümer. Thieme. 1920. — Paltauf-Freund-Sternberg, Die Pathologie des Blutes, in Krehl-Marchand. — Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905 bis 1911; Die Zellen der leukämischen Myelose; Technik der klinischen Blutuntersuchung. Springer. Berlin 1911. Technik und Methodologie der klinischen Blutuntersuchung. Klinkhardt. Leipzig 1919. Morphologische Hämatologie. Klinkhardt. Leipzig 1920. — Ribierre, Maladies du sang. — Rieux, Précis d'hématologie. Paris 1911. — Sabrazès, Hématologie clinique. Paris 1900. — Schilling, Angewandte Blutlehre der Tropenkrankheiten. Barth. Leipzig 1914. Sonderdruck aus Mense, Tropenkrankheiten; Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer. Jena 1912. — Schleip, Atlas der Blutkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg. Wien 1907. — Schridde-Naegeli, Hämatologische Technik. 2. Aufl. Jena 1921. — Sternberg, Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämopoetischen Apparates usw. Wiesbaden 1905. — Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1904—1912. — Weidenreich, Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911.

Die Anämien.

Die Verminderung der Gesamtblutmenge, die *Oligämie,* ist zweifellos ein sehr wichtiger Faktor in der Pathologie. Der zauberhafte Einfluß der physiologischen Kochsalzinfusionen belehrt uns darüber in einer Weise, die Widerspruch nicht aufkommen läßt. Fraglich erscheint aber, ob eine solche Verminderung der Gesamtblutmenge längere Zeit vorkommen kann; denn man überzeugt sich immer, wie leicht und rasch das Blut Plasma aus dem Gewebe an sich reißt. Daher scheint mir die *Existenz einer wirklichen, dauernden Oligämie,* ganz besondere Ausnahmen abgerechnet, doch *äußerst fraglich* und bei einigermaßen genügender Flüssigkeitszufuhr kaum denkbar. Jedenfalls könnte ein solcher Zustand nicht ohne klinische Beschwerden bestehen bleiben, weil er doch eine starke Insuffizienz von Regulationseinrichtungen darstellt, die sich klinisch deutlich verraten müßte. Es ist eben nach allen biologischen Gesetzen nicht denkbar, daß eine erhebliche dauernde Oligämie nahezu symptomlos bestehen und nur in blasser Hautfarbe sich verraten sollte. Eine solche Insuffizienz führt entweder zu reaktiven Erscheinungen, und dann wird sie aus-

geglichen, oder Reaktionen fehlen, und dann wird der Zustand progressiv schlimmer.

Das sichere Gebiet der Anämien sind die Verminderung der R.-Zahl und der Hb.-Menge in der Raumeinheit, *Oligozythämie* und *Oligochromämie*. Dabei kann das Serum normale Zusammensetzung haben oder abnorm wasserreich sein (Hydrämie). Nicht aber darf man auch die bloße Eiweißverminderung des Blutes oder überhaupt jede Verschlechterung der Blutmischung als Anämie bezeichnen.

Derartige Definitionen gehen meines Erachtens weit über den Sprachgebrauch des Wortes Anämie hinaus. Außerdem wäre dann eine Grenze des Begriffes nirgends mehr sichtbar; man müßte auch eine L.-Verminderung oder gar eine Blutplättchenreduktion noch als anämischen Zustand bezeichnen.

Für die *Entstehung der Anämien* kennen wir eine große Zahl von Ursachen; aber über einzelne Formen sind wir noch nicht genügend unterrichtet.

Bei den Studien über die Ursachen der Anämien wird vielfach ein großer prinzipieller Fehler begangen. Man sucht die Einwirkung der Schädlichkeit im peripherischen Blute auf, statt an Läsionen in der Funktion des Zentralorganes, des Knochenmarkes zu denken. Man forscht nach hämatogener statt nach myelogener Entstehung der Anämie. Der prinzipielle Fehler besteht darin, daß zu wenig biologisches Denken herrscht, zu wenig Zellularpathologie und zu viel Humoralpathologie getrieben wird, und daß man das peripherische Blut als Gewebe ansieht, obwohl es für sich allein jeder Regeneration unfähig ist, also nicht ein Organ darstellt, sondern einProdukt vieler Organe, und deshalb auch nicht wie ein Organ reagieren kann.

Zu den schwersten *Irrtümern* über die Entstehung der Anämien führt die Ansicht, daß Polychromasie und basophile Punktierung der R. sichere *Kriterien* eines *peripherisch einwirkenden Giftes* bedeuten, daß daher aus dem Auftreten dieser Erscheinungen auf die Existenz oder Nichtexistenz von Blutgiften geschlossen werden könne. Dieser Auffassung, der im Lehrbuch von Grawitz eine enorme Bedeutung zugemessen wird, ist ganz unhaltbar. Schon die Tatsache, daß bei den schwersten perniziösen Anämien und experimentellen Intoxikationen die basophile Granulation gar keine Rolle spielt, entzieht diesen Ansichten jeden Boden.

Ebensowenig ist die Auffassung haltbar, daß Verwässerung des Blutes, die *Hydrämie* zu Anämie führen müsse oder Veränderungen der Blutzellen schaffe. Zwar können Quellungen wohl eintreten, wie das bei dem Stoffaustausch zwischen Plasma und Blutkörperchen selbstverständlich ist; aber damit entsteht keine Anämie und nicht einmal eine erhebliche Blutveränderung. Auch klinisch habe ich bei ausgedehnten Untersuchungen bei Hydrämien jede morphologische Blutveränderung überaus häufig vermißt. Die Hydrämie als Ursache von Blutarmut anzusprechen, ist also eine theoretische, haltlose Konstruktion und eine Verkennung von kausalen Zusammenhängen.

Mit Sicherheit *im Blute angreifende Gifte* sind, Parasiten der roten Zellen ausgenommen, einzig die hämolytisch wirkenden Substanzen (Kal. chloric., Pyrodin usw.). Sie wirken zerstörend und lassen das Hb. aus den Zellen austreten. Die vornehmste und *dominierende Einwirkung* der *anämisierend wirkenden Momente*, und zwar nicht nur der „Gifte“, *besteht in der Beeinflussung der Erythropoese des Knochenmarkes*. Hier erzeugt die Schädlichkeit ungenügende Neubildung oder mangelhafte Ausbildung der Zellen, die dann auch bald wieder zugrunde gehen, wodurch neue Anforderungen an die sonst schon insuffiziente Erythropoëse gestellt werden.

Von allen Anämien bietet die *Anämie nach Blutverlust* das Beispiel größter Klarheit in der Genese. Zunächst erfolgt nur ein Flüssigkeitseinströmen aus den Geweben ins Blut, um die Zirkulationsgröße wieder annähernd herzustellen. Douglas hat an Kaninchen mit der gasanalytischen Methode gezeigt, daß die Blutmenge rapid wieder hergestellt wird. Man findet also zuerst ein paralleles Herabgehen des Hb. und der R., ohne jede Änderung des Färbeindex. Sehr bald gibt jetzt das Knochenmark die voll entwickelten, für die Absendung ins

Blut bereiten Erythrozyten ab, wodurch an sich eine Zunahme der Blutkörperchen und des Hb. entstände, wenn diese eben nicht durch weiter einströmende Gewebsflüssigkeit aufgehoben würde. Die Blutentziehung wirkt bald als intensiver plastischer Reiz auf das Zentralorgan. Es kommt zu stürmischer Neubildung, dabei jetzt zu Einschwemmung von jungen kernhaltigen Erythrozyten (Blutkrisen) und zu Leukozytose (Proliferation des myeloischen Systems), zum Übertritt unreifer und jugendlicher Zellen ins Blut; daher erscheinen jetzt reichlich Hb.-arme und polychromatische Zellen. Die Zellbildung eilt immer der vollen Hb.-Ausbildung voraus. So findet man jetzt erst, infolge des Zuströmens Hb.-armer, unfertiger Zellen, einen erniedrigten Färbeindex, dessen Grad sich proportional zu der Insuffizienz des Knochenmarkes verhält. Mit der allmählichen Erholung der Erythropoëse und der Ausbildung besser Hb.-haltiger Zellen werden nicht nur 100% Hb. und 5,0 R. erreicht, sondern gewöhnlich wird der normale R.-Wert überschritten, bei noch erniedrigtem F.-I. — Es entsteht so eine reparative Polyglobulie mit noch zahlreichen kleinen und blassen Zellen. Erst nachträglich bessert sich die Erythropoëse; die Zellen nähern sich in ihrer Ausbildung immer mehr der Norm, die R.-Zahl sinkt wieder, aber der F.-I. kommt immer mehr an 1,0 heran und schließlich ist ein normales Blutbild wieder geschaffen. Längst hat sich auch der Eiweißgehalt von seiner anfänglichen Erniedrigung erholt.

Morawitz konnte zeigen, daß der durch Blutentzug entstandene Eiweißverlust im Serum bei Tieren in auffällig rascher Weise wieder ersetzt wird.

Die Einwirkung chronischer Blutentziehungen ist leicht abzuleiten. Verluste und Regeneration ändern je nach ihren Graden das Blutbild. Bei insuffizienter Erythropoëse kommen junge Zellen aller Art ins Blut. Stets wird bei der nicht schritthaltenden Neubildung eine stärkere Hb.-Verminderung (niedriger F.-I.) zustande kommen. Beispiele: Ulcus ventriculi, innere Blutungen überhaupt, besonders Uterusblutungen, okkulte Hämorrhoidalblutungen, Ankylostomum, Malaria.

Die *Einwirkung vieler Infektionskrankheiten* auf die Funktion des Knochenmarks erzeugt anämische Zustände, selbst beim Fehlen von Blutverlusten. So ist Rekonvaleszentenanämie bekannt für Typhus, Polyarthritis, Syphilis. Ein zerstörender Einfluß der Krankheitstoxine auf die Zellen der Zirkulation ist dabei nicht nachweisbar; wohl aber eine rasche Abnutzung der R. unter der Steigerung der vitalen Prozesse selbstverständlich. An das Mark werden bei diesen Krankheiten enorme Anforderungen gestellt (Leukozytose, Bildung von antitoxischen und bakteriziden Substanzen). So wird eine Schädigung auch in bezug auf die Erythropoëse verständlich. Dazu kommen die Bakterien, die im Marke Entzündung und Nekrose (z. B. Typhus) verursachen. So ist denn die kompensatorische Vergrößerung des Zellmarkes auf Kosten des Fettmarkes ein gewöhnlicher Vorgang. Auch kann eine direkte Beeinflussung der Erythropoëse durch Toxine vorkommen (Tierversuche von Fejes). Es vereinigen sich also eine Menge von Faktoren, um eine ungenügende Erythropoëse mit R.- und Hb.-Defiziten zu erzeugen. Diese letzteren werden besonders stark, weil die Versorgung der jungen Zellen mit Hb. zu allererst leidet. Übertritt von kernhaltigen und polychromatischen R. in die Zirkulation ist dann in regenerativen Stadien häufig.

Äußerst schwere Anämie bei Typhus verzeichnen Vaquez und Esmein: R.-Werte bis 1,32 und 0,78; schwere Anämie nach Polyarthritis Mann, bei schwerer otogener Sepsis Ribadeau-Dumas R. bis 0,84. Bei Sepsis sinken die Zahlen meist ganz besonders stark. Bei chronischer posthämorhagischer Anämie, die durch Jahre dauerndes Nasenbluten bis zu 10% Hb. und 1,644000 R. geführt hatte, erreichte ich durch hohe Eisendosen 81% Hb. und 4,456000 R. Eine Abszedierung in der Oberschenkelmuskulatur ließ aber rasch

Hb. wieder auf 31% und R. auf 2,408000 sinken. Mit Heilung der Eiterung unter Eisen dann wieder Anstieg auf 86% Hb. 4,680000 R., ein Beispiel, wie durch Zusammentreffen verschiedener Momente besonders schwere Anämien entstehen.

Auch bei chronischer Pyelitis sah ich enorm schwere Anämien, deren Eisenbesserung durch Kolivakzinetherapie wieder aufgehalten wurde. Durch Bakterienextrakte ist von vielen Autoren starke Anämie erzeugt worden.

Zu tiefer Anämie führen mitunter *maligne Tumoren.* Dabei spielt nicht die Behinderung der Nahrungsaufnahme oder die Größe der Neubildung die Hauptrolle. Kleine, nicht zerfallende und die Speisepassage ganz freilassende Ösophagus- und Magenkarzinome können die hochgradigsten Anämien hervorrufen. Hier kann die Annahme einer Toxinwirkung nicht umgangen werden, weil nur sie die Fernwirkung auf das Knochenmark zu erklären imstande ist. Kompensatorische Vorgänge unterliegen offenbar bald. Die Erythrozyten und namentlich das Hb. kommen auf immer niedrigere Werte; der tiefe Färbeindex verrät am schnellsten das drohende Erliegen der Erythropoëse. Im gleichen Sinne wirken die chronischen Blutverluste bei bösartigen Tumoren.

In nahe Verwandtschaft zu den Tumoranämien sind die eigentlichen *chemischen Intoxikationen* zu setzen. Vor allem geläufig ist heute die Wirkung des Bleis, dem aber sehr viele andere Gifte an die Seite zu stellen sind, z. B. Quecksilber, Arsenik, Nitrobenzol.

Auch hier muß man sich von dem Gedanken freimachen, als wirke das Blei als direktes Protoplasmagift auf die zirkulierenden R. ein, weil man so schön die basophile Granulation entdecken kann. Das Blei ist kein eigentliches Blutgift; es ist ein Knochenmarksgift, das die Erythropoëse schädigt. Das geht schon aus der Tatsache hervor, daß, je mehr Blei zur Einwirkung gelangt, desto weniger gekörnte Erythrozyten vorhanden sind. Siehe S. 128 u. 129.

Als weitere Ursachen toxischer Anämien kennen wir *Eingeweidewürmer,* vor allen Botriocephalus, Tänien, Trichocephalen, ferner die Blutarmut bei den *Kachexien* der verschiedensten Art.

Wenig geklärt und studiert sind die oft hochgradigen Anämien bei Nephritis. Nonnenbruch glaubt nach experimentellen Untersuchungen, es handle sich wohl oft nur um hydrämische Plethose. Csaki möchte zwei verschiedene Typen der Nephritisanämie aufstellen, indem die Mikrozytose (aus dem Volumen berechnet) bei Nephrosen von der Kochsalzvermehrung im Plasma verursacht werde, während bei Nephritiden der vermehrte Harnstoff die Erythrozytengröße nicht beeinflusse.

Eine andere Gruppe bilden *Anämien durch Hämolysine,* die, wie Kal. chloric., Pyrodin, die Erythrozyten direkt in der Blutbahn zerstören, damit zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie führen. Hier liegen *Blutkörperchengifte* vor, die gewaltigen Zerfall der Blutscheiben erzeugen. Zum Ersatz muß das Knochenmark seine Tätigkeit aufs Maximum einstellen, und kommt es dabei zu Insuffizienz des Zentralorgans, das jetzt unreife Formen aller Art überstürzt in die Blutbahn hineinwirft, so namentlich auch kernhaltige R. Auch die Hb.-Ausrüstung der jungen Markabkömmlinge leidet, und so stellt denn die entstandene Anämie nur in ihren Anfängen eine rein hämolytische und bald eine mit Knochenmarkinsuffizienz kombinierte Form der Blutarmut dar.

Bei schweren exp. Anämien kann das Knochenmark vollkommen regenerationsunfähig bleiben; häufig wird es in wenigen Tagen myeloblastisch. Es treten dann anderweitige myeloische Metaplasien auf. Schließlich verödet bei extrem schwerer Anämie das Knochenmark, was den höchsten Erschöpfungsgrad bedeutet (siehe aplast. Anämie).

Verwandtschaft mit exp. hämolytischen Anämien haben die sog. hämolytischen Anämien des Menschen. Freilich kommt es dabei nicht zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, sondern nur zu verstärktem R.-Untergang in den Organen.

Früher hat man viel von einer *Proletarieranämie* durch *ungenügende Ernährung* gesprochen. Daß es aber derartige Anämien wirklich gibt, ist ganz unbewiesen. Ich bin nie in die Lage gekommen, eine solche Annahme auch nur als Vermutungsdiagnose zu stellen, wie es überhaupt eine „Anaemia simplex" nicht gibt. Wahrscheinlich haben Pseudoanämien, d. h. blasses Aussehen, und verkannte Ulcusfälle zu diesen Vorstellungen geführt. Experimentell ist von Grawitz und seinen Schülern viel auf diesem Gebiete geforscht worden, jedoch stets unter zu künstlichen Verhältnissen, so, wie die Sache in praxi nie liegt.

Andauerndes Hungern gibt, selbst bei reichlichem Wassertrinken, Hb.- und R.-Erhöhung, natürlich durch Bluteindickung. Panum und Voit bewiesen beim Hunger eine Abnahme des Blutes proportional zum Körpergewicht und eine Verminderung des Serumeiweißes.

Beim Wiederaufnehmen der gewöhnlichen Ernährung bei Hungertieren schwindet die erhöhte Konzentration (Kieseritzky) und es entsteht jetzt eine R.-Abnahme. Das ist aber, wie ich (1. u. 2. Aufl.) immer ausgeführt habe, nicht sonderbar; denn im Hunger hat der Körper einfach das wertvolle Blutmaterial geschont, wenig gebildet und wenig verbraucht und die Erythropoëse ganz zweckmäßig eingeschränkt. Wenn nun später durch das rasche Einströmen von Plasma eine vorübergehende Anämie entsteht, so war die vorher zweckmäßig eingeschränkte Blutbildung für diesen Fall jetzt freilich nicht mehr vorteilhaft gewesen. Damit sind aber Verhältnisse studiert worden, die praktisch nie vorkommen und die den Kern der Frage nicht treffen.

Grawitz fand bei ungenügender Eiweißzufuhr Hydrämie. Das ist nicht erstaunlich, führt aber an sich nie zu Anämie. Unter ähnlichen Bedingungen konnte v. Hösslin nur eine mäßige, allgemeine Atrophie parallel dem Körpergewicht finden.

Ein Hund erhielt $1^1/_2$ Jahre nur den dritten Teil der Nahrung des anderen. Der guternährte wog jetzt 30,3 kg, hatte 17,6 g Hb. und 8,3 R., der schlecht ernährte zeigte 9,5 kg, 15,5 g Hb. und 7,3 R. Deutlicher anämische Zustände erklärte v. Hösslin bei anderen Versuchen als durch Komplikationen bedingt, oder durch die darniederliegende Blutbildung bei zu schlechter Ernährung.

Offenbar muß der Hunger schon ungewöhnlich stark sein und so lange andauern, wie es kaum je vorkommt, daß die Möglichkeit einer Anämie gegeben wäre.

Eine Frage für sich bildet die *Beziehung des Eisenmangels* zur *Blutbildung*, dem manche Autoren allein die Entstehung der Proletarieranämien zuschreiben wollen. Zweifellos ist das Eisen als wichtiger chemischer Bestandteil des Hb. in gewissen Mengen für die Erythropoëse durchaus nötig. Da aber diese unbedingt nötigen Mengen sehr gering sind (täglicher Bedarf wenige Milligramme, normale Milzfunktion vorausgesetzt) und wohl stets in der Nahrung vorkommen, so gestaltet sich das Problem sofort schwieriger. Es könnte sich auch darum handeln, daß doch größere Eisenmengen zur Anregung der Erythropoëse im Blute kreisen müssen, obwohl sie nur zum geringsten Teil für den Aufbau der Blutscheiben selbst verwendet werden. Eine in dieser Weise durch Eisenmangel entstandene Anämie ist bisher aber ganz unerwiesen. Dagegen ist durch die Untersuchungen der Bungeschen Schule bekannt, daß ausschließliche Milchernährung bei kleinen Kindern, also beim heranwachsenden Organismus, wegen der ungenügenden Eisenzufuhr zu schweren Anämien führen kann.

Viel besser geklärt sind unsere Anschauungen über den *Einfluß des Lichtes* auf die Entstehung der Anämien. Wir wissen heute, daß die lange Polarnacht gar keinen Einfluß auf die Blutbildung der Nordpolfahrer (Nansen) ausübt, sofern nur die Ernährungsverhältnisse gut sind; und daß die Pferde der Bergwerke, die 10 und 20 Jahre lang ohne einen Sonnenstrahl in der Tiefe des Erdbodens leben, nicht anämisch werden (Schoenenberger, Sempel). Angesichts dieser großartigen Experimente scheinen kleine Laboratoriumsversuche

wirklich unnötig, und können wir dem Lichte eine Bedeutung für die Blutbildung nicht zusprechen.

Die Virchowsche Annahme einer kongenitalen Hypoplasie des ganzen Gefäßsystems als Ursache mancher Anämien und vor allem der Chlorose ist widerlegt. Jedenfalls könnte durch Hypoplasie höchstens eine Oligämie, nie aber eine Chlorose entstehen. Gerade das Beispiel der Chlorose zeigt aber, daß *Anämien* auch durch *Störungen der innersekretorisch tätigen Organe* zustande kommen, so auch bei Addison, Hypothyreose, Myxödem, Dystrophia adiposogenitalis und sicher noch bei anderen Affektionen, z. B. bei deformierender Arthritis.

Bei einer andern ausgesprochen innersekretorisch entstandenen Krankheit, der atrophischen Myotonie, konnte ich ebenfalls das häufige Vorliegen erheblicher Grade von Blutarmut beweisen. Indem ich den gleichen Befund auch für Osteomalazie feststellen und theoretisch begründen konnte, steht für mich heute ganz außer Frage, daß eine ganze Reihe von Anämien durch Störungen innerer Korrelationen zustande kommen und daß solche Formen der Blutarmut sicher viel häufiger sind, als wir bisher annahmen.

Außer der Chlorose gibt es noch verwandte Zustände polyglandulärer Affektionen, die viel Ähnliches, aber doch auch Abweichendes vom Bilde der Bleichsucht darbieten. Außer gewissen Affektionen beim weiblichen Geschlecht zählt vielleicht hierher die schwere Anämie bei Gigantismus, die von Holler als männliche Chlorose beschrieben wird.

Man liest und hört noch von vielen anderen Formen von Blutarmut: Schulanämie, Wachstumsanämie, Entwicklungsanämie, jedoch ist die angedeutete kausale Beziehung vollkommen unbewiesen; praktisch ist aber als ganz außerordentlich wichtig das Zusammenspielen mehrfacher, Anämie erzeugender Ursachen zu berücksichtigen. Häufig kommt durch eine solche Konstellation allein erst eine Anämie zustande, während jedes einzelne Moment an sich noch überwunden werden könnte. S. Beispiel 260.

Vorgetäuschte Anämien (Pseudoanämien).

Sahli hat zuerst auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß viele sehr blaß aussehende Leute gar nicht anämisch sind. In der Tat kann nicht genug betont werden, daß Blässe und Anämie nicht identisch sind, und daß es ein grober Fehler ist, nur auf blasses Aussehen hin ohne Blutuntersuchung Eisen zu verordnen. Überaus häufig trifft man bei solchen Patienten normale und sogar erhöhte Hb.- und R.-Werte. Die Blässe kann bedingt sein durch geringe Durchblutung der Haut bei niedrigem Blutdruck (Sahli), durch vasomotorische Momente (Blei, Nephritis, Neurosen), durch Dicke oder geringe Transparenz der Haut, besonders auch durch geringe Entwicklung der Blutkapillaren im Gesicht bei Leuten, die sehr wenig an Luft und Sonne kommen. Jedem Beobachter wird in dieser Beziehung auffallen, welch starkes, oft erweitertes Kapillarnetz die Landarbeiter im Gegensatz zu den Städtern besitzen. Hierher gehört auch die sog. Tropenanämie, die nicht existiert (Eykman, Gryns, Schilling) und nur eine Blässe darstellt oder aber auf Malaria oder andere Krankheiten zurückzuführen ist.

Die Einteilung der Anämien.

Die Einteilung der Anämien bietet große Schwierigkeiten und kann streng logisch überhaupt nicht durchgeführt werden; denn Anämie selbst ist keine Krankheit, sondern ein Symptom vieler Krankheiten. Logisch könnte man nur von Anämien bei verschiedenen Krankheiten, nicht von verschiedenen Anämien schlechtweg reden.

Es lassen sich hier Parallelen mit dem Symptom Albuminurie ziehen. Wie uns Albuminurie als Zeichen gestörter Nierenfunktion erscheint, so ist Anämie ein Anzeichen insuffizienter Erythropoëse, mit der einzigen Ausnahme, daß bei den hämolytischen Formen wenigstens teilweise der abnormen Zerstörung eine sehr wichtige Rolle zukommt.

Die älteren Einteilungen in Anämien infolge abnormer Zerstörung und infolge ungenügender Neubildung sind nicht haltbar, weil die beiden biologischen Vorgänge zu sehr ineinander greifen.

Beliebt ist immer noch die Klassifikation in primäre selbständige und in sekundäre Anämien; doch ist diese Einteilung nach bekannten und unbekannten Ursachen kaum mehr durchführbar. Einmal ist ja einleuchtend, daß ein Symptom biologischen Ursprungs wie Anämie überhaupt nicht primär auftreten kann, und daß das essentielle Auftreten nur ein scheinbares ist und der Unvollständigkeit unseres Wissens entstammt. Dann aber kennen wir bei der gleichen Anämie für einen Teil der Fälle die Ätiologie und für einen anderen Teil nicht, oder, besser gesagt, noch nicht. Die Einteilung nach diesem Prinzip würde dann eine höchst unnatürliche Zerreißung derselben Anämie zur Folge haben.

Deshalb verwerfe ich die unbegreifliche Zerlegung der perniziösen Anämie in kryptogenetische, daher primäre Anämie, und in sekundäre Botriozephalusanämie, weil klinisches Bild, Blutbefund und Organbefund absolut identisch sind.

Die primären Anämien imponieren deshalb mit Recht als etwas Besonderes und Selbständiges, weil die gestörte Erythropoëse als die einzige oder doch als die wichtigste Organläsion in die Augen fällt. Unrichtig ist nur die Vorstellung eines primären Leidens. Viel logischer ist die Teilung der Anämien in

I. primär myelogene und

II. sekundär myelogene Formen.

Bei der ersten Gruppe liegt von vornherein eine Knochenmarkskrankheit vor, vergleichbar der renalen Albuminurie bei Nierenkrankheiten; bei der zweiten Gruppe handelt es sich um eine Beeinflussung der Funktion des Knochenmarkes, der Erythropoëse, von außen her, durch Prozesse außerhalb des Knochenmarkes, die durch zu starke Anforderungen an das Organ dessen Leistungen schädigen, vergleichbar der nicht durch Nierenkrankheiten bedingten, symptomatischen Albuminurie.

Ich verzichte auf die weitere Darstellung, daß auch diese Einteilung große Schwierigkeiten bietet und gleichfalls nicht streng logisch durchgeführt werden kann, weil schließlich auch extramedulläre Affektionen bald und ausgedehnt das Knochenmark beeinflussen, und weil die Ursachen der Knochenmarkskrankheiten schließlich doch meist auch extramyelogenen Ursprunges sind. Doch können wir auf dieser Basis die Anämien einteilen, ohne auf bekannte und unbekannte Ätiologie Rücksicht nehmen zu müssen.

I. „Primär" myelogene Anämien, direkte Funktionsstörungen oder Krankheiten des Knochenmarkparenchyms: perniz. Anämie, Chlorose und andere innersekretorische Affektionen, hierher auch leukämische und verwandte Krankheiten.

II. Sekundär myelogene Anämien, indirekte Funktionsstörungen der Erythropoëse bei Krankheiten außerhalb des Knochenmarkgewebes: Anämie bei Tuberkulose, bei malignen Tumoren, Infektionskrankheiten usw.

Diese Einteilung entspricht einer natürlichen, wenn auch keineswegs stets grundsätzlichen Gliederung. Die strenge Gegenüberstellung hämatogener (hämolytischer) Anämien gegenüber den myelogenen dagegen halte ich nicht für zwingend. Schließlich entsteht eben bei beiden die Blutarmut durch die ungenügende Neubildung. Mithin kommen wir doch wieder zu der alten Teilung in primäre und sekundäre Anämien; doch leitet uns jetzt *nicht die Ätiologie,* sondern die Art der Organläsion.

Von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus kann man die Anämien nach der histologischen Art der Regeneration einteilen in

I. Anämien mit embryonalem Typus der Erythropoëse: perniz. Anämie.

II. Anämien mit postembryonalem Typus der Erythropoëse: Chlorose, posthämorrh. Anämie, Karzinom-, Nephritis-, Ulcus- usw. Anämie.

Der embryonale Typus ist gekennzeichnet durch Bildung von Megalozyten, Megaloblasten und durch hohen Färbeindex. Die postembryonale normale Blutbildung läßt normalgroße, bei Insuffizienz Hb.-arme und kleine R. entstehen.

Tumoren des Knochenmarkes, Kinderanämien, gewisse experimentelle Vergiftungen, hohe Grade der Malaria- und Bleianämie können durch Auftreten von Makroblasten und Makrozyten diagnostische Schwierigkeiten bereiten, nicht aber das Prinzipielle der Trennung verwischen.

Obwohl schließlich alle Einteilungsprinzipien nicht unanfechtbar erscheinen, sind diese Erörterungen doch nicht zwecklos. Sie verschaffen einen ausgezeichneten Einblick in das Wesen der Anämien und geben eine große Anzahl wichtiger Gesichtspunkte wieder.

Die Beziehungen der Anämien zur Leukopoëse.

Bei vielen Formen von Blutarmut wird die Knochenmarksfunktion als ganzes, nicht nur die Erythropoëse, in den Bann der Krankheit hineingezogen. So sehen wir bei der perniziösen Anämie eine schwere Störung der Granulozytenbildung, bei vielen sekundären Anämien eine gleichzeitige Reizung der Leukopoëse. Eine Anämie verläuft aber fast stets ohne nennenswerte Beeinflussung der Granulozytenbildung, die Chlorose. Die Auffassung liegt nahe, daß das Wesen der Chlorose ganz besonders in einer isolierten Störung der Erythropoëse zu suchen ist.

Wichtigere Literaturangaben und Lehrbücher der Anämien im allgemeinen.

Abderhalden, Zeitschr. f. Biol. **39**. Eisen- u. Blutbildung. — Arneth, Pathologie u. Therapie der Anämien. Würzburg 1907. — Aubertin, Inaug.-Diss. Paris 1905. — Baelz, Berl. klin. Wochenschr. 1883, Nr. 16. Parasiten. — Becquerel u. Rodier, Erlangen 1845. Zusammensetzung des Blutes. — Bettmann, Zieglers Beiträge zur allg. Path. u. path. Anat. **23**. 1898, u. Habilitationsschrift Heidelberg 1897. Arsen. — Bierfreund, Arch. f. klin. Chirurg. **41**. 1891. Wiederersatz des Blutes. — Biernacki, Zeitschr. f. klin. Med. **24**. 1894. Chemie; **53**. Pseudoanämie. — Blumenthal u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Brugsch u. Pappenheim in Kraus u. Brugsch 1920. — Carnot, Cpt. rend. des séances de la soc. biol. **2**, 344. 1906. Hämopoët. Serum. — Cloetta, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **38** u. **44**. Eisen. — Douglas, Journ. of physiol. **34**, 210. 1906. — Dunin, Volkm. klin. Vorträge, N. F., Nr. 135. 1895. — Eberle, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 961. Transfus. — Ehrlich, S. 258. — Eykman, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. 1895. — Tropenanämie. — Gerhardt, Kongr. inn. Med. 1910. Referat. — Giribaldi, Kongr. Zentralbl. **14**, 144. Hämopoët. Serum. — Grawitz, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 48. Lehrbuch. — Gryns, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**. 1895. Tropenanämie. — Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. **21**. 1892. Hydrämie. — v. Hösslin, Münch. med. Wochenschr. 1890; Zeitschr. f. Biol. **18**. 1882; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. 1902; Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**. 1906. — Inagaki, Zeitschr. f. Biol. **49**. 1907. — Isaac, Therap. Halbmonatsh. 1920, S. 341. Pathogenese u. Therapie. — Jolly u. Stini, Cpt. rend. des séance de la soc. de biol. 1905, S. 207. — Kieseritzky, Dtsch. Ärzte-Ztg. 1902. — Kuhn u. Aldenhowen, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 45, u. Naturf.-Vers. 1909. Arsen und O_2-Mangel. — Kurpjuweit, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82**. Greisenalter. — Lazarus - Naegeli, S. 258. — Löwenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1902. Witterungseinflüsse. — Luciani, Das Hungern. Übersetzg. von Fränkel 1890. — Mann, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 36. — Masing, St. Petersb. med. Wochenschr. 1909, Nr. 37. Einteilung der Anämien. — Morawitz, Med. nat. Arch. **2**. Transfusion; Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 16 id.; Ergebn. d. inn. Med. **11**. 1913. Regeneration. — Morawitz u. Itami, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. Einteilung der Anämien. — Müller, Fr., Munk, Senator, Zuntz, Lehmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **131**. 1893. Hunger. — Musser, Arch. of intern. med. **28**, 638. 1921. — Nonnenbruch, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 218. 1921. — Oerum, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **114**. Licht. — Oppenheimer, Inaug.-Diss. Breslau 1918. (Blutbild bei Uterusblutungen.) — Panum, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **29**.

1864. Inanition. — Pappenheim, Fol. haematol. 9, 177. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschrift 1899. Tropenanämie. — Rallin, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 799. Nutritive Anämie bei Subazidität ??. — Rabinowitsch, Inaug.-Diss. Straßburg 1911. Ätiologie u. Therapie. — Ribadeau-Dumas et Poisot, Presse méd. 1907, 18. V. u. 12. VI. — Ribadeau-Dumas et Menard, Soc. pédiatrie 20. XI. 1907. — Sahli, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1886. Pseudoanämie. — Schönenberger, Inaug.-Diss. Berlin 1898. Einfluß des Lichtes. — Sempell, Inaug.-Diss. Jena 1919. Licht. — Speese, Kongr.-Zentralbl. 13, 452. Splenektomie bei Anämien. — v. Stark, Jahrb. f. Kinderheilk. 52. 1900. Schulanämie. — Stengel, New York med. Journ. 1917, S. 1091. Schwere sek. Anämie. — Stöltzner, Med. Klin. 1909, Nr. 22 u. 26. Eisenmangel. — Strauss, Berl. klin. Wochenschrift 1907, Nr. 19. Pseudoanämie. — Vaquez u. Esmein, Trib. méd. 1906. — Voit, Zeitschr. f. Biol. 2. 1866; 30. 1894. Inanition. — Weber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 97. Transfusion kleiner Dosen. — Ziegler, Reichsmedizinalanzeiger 1910.

Die posthämorrhagische Anämie.

Schon bei der Genese der Anämien sind viele Veränderungen des Blutes infolge von Blutverlusten erwähnt. Hier sollen nur die Erscheinungen an Blut und Blutbildungsorganen Besprechung finden, da die klinischen Allgemeinerscheinungen ins Gebiet der allgemeinen Pathologie gehören und wesentlich vom Grundleiden abhängig sind.

Zunächst steigert sich während einer Blutung in deutlicher Weise die Gerinnungsfähigkeit und der Blutplättchengehalt des Blutes. Eine weitere zweckmäßige Einrichtung liegt im Bau des Knochenmarkes, dessen ausführende Venen so fein sind, daß ein rasches Abfließen des Blutes nicht eintritt. Das Mark hält also so weit als möglich den Ersatz zurück. Durch die austretende Blutmenge ist zunächst ein gewisser Grad von Oligämie entstanden. Dieser für den Körper nicht zuträgliche Zustand wird durch Einströmen von Gewebsflüssigkeit überwunden, ein Vorgang, der oft längere Zeit dauert. Es kommt dadurch zu hydrämischen Zuständen. Durch die Hydrämie sinken Hb.- und R.-Werte in der Raumeinheit parallel; der Färbeindex bleibt gleich wie vor der Blutung, beim sonst Gesunden also = 1,0. Das Knochenmark wirft nun allmählich die vollentwickelten, zum Abschub bereiten roten Zellen in die Blutbahn; doch kommt das in der Raumeinheit nicht voll zur Geltung, weil die noch mehrere Tage lang einströmende Gewebsflüssigkeit diesen Zuwachs paralysiert.

Jetzt beginnt die Periode der Regeneration. Der Blutverlust ist ein kräftiger plastischer Reiz. Das Markgewebe dehnt sich auf Kosten des Fettmarkes aus. Neue Knochenbezirke bilden kernhaltige R.; Mitosen sind häufig. Bei stürmischer Regeneration erscheinen Normoblasten im Blute, gewöhnlich am 2. oder 3. Tage nach der Blutung. Bei zahlreicher Anwesenheit derselben spricht man von Blutkrisen. Gleichzeitig hat auch das leukoblastische Gewebe im Knochenmark eine neue stärkere Zunahme und Funktionssteigerung erfahren. Ihr Ausdruck ist die posthämorrhagische neutrophile Leukozytose. Nicht selten sind jetzt Myelozyten vorhanden; auch sonst sind jugendliche Elemente reichlich. Unter den roten Zellen tauchen häufig viele polychromatische auf. Die basophile Punktierung, ein pathologisches Regenerationsphänomen, kommt bei Blutungen nach außen seltener und spät vor; reichlich aber findet sie sich bei inneren Blutungen, bei denen Hb. resorbiert wird. Die Leukozytose und die jugendlichen Formen verschwinden bald wieder. Die Zahl der Blutplättchen erfährt eine ansehnliche Steigerung. Führt eine intensive Blutung zu sehr starker Anämie, so wird man Poikilo- und Mikrozyten und blasse R. nicht vermissen.

Von der Zeit dieser Reaktionserscheinungen an beginnt jetzt durch die neue Zellzufuhr die Zahl der R. anzusteigen; mit ihnen wächst der Hb.-Wert; aber bemerkenswerterweise hält das Hämoglobin nicht vollkommen Schritt,

sondern bleibt ansehnlich zurück. Es kommt erst jetzt zu einer oft lange dauernden Erniedrigung des Färbeindex. Der Grad dieser Herabsetzung entspricht der Intensität der Blutverluste und der versagenden Regenerationskraft des Knochenmarkes.

Diese Verminderung des Färbeindex ist die Folge der geringen Ausstattung mit Hb. und der Kleinheit der jungen Zellen. Das Knochenmark vermag dem starken Bedürfnis nicht mit der Lieferung vollwertiger Zellen zu entsprechen; erst mit der Ausgleichung des Verlustes kommen allmählich wieder mehr der Norm genäherte Zellen.

Dieses reine Bild der posthämorrhagischen Anämie erfährt Modifikationen, wenn die Blutung durch eine schon länger bestehende Krankheit bedingt ist. Die volle Regeneration wird dann ganz besonders auf sich warten lassen.

Durch lange dauernde, selbst mäßige Blutverluste können hochgradige Anämien entstehen, die auch der Heilung wegen eines gewissen Torpor des Markes und wegen starker Verarmung an Bausteinen für das Hb.-Molekül Schwierigkeiten bereiten. Um so auffälliger sind die auf hohe Eisendosen doch ganz überraschenden Heilungen solcher Anämien, die ich zahlreich gesehen habe.

Für die Diagnose einer latenten inneren Blutung kann eine einmalige Untersuchung begreiflicherweise kaum entscheidend ausfallen. Dagegen können mehrere Prüfungen des Blutbildes wichtige Anhaltspunkte herbeischaffen.

Der Grad einer posthämorrhagischen Anämie kann ein bedeutender werden. Grawitz erwähnt eine Beobachtung von Ulcus ventriculi mit nur 400 000 Erythrozyten. Strauss und Rohnstein berichten über Hämorrhoidalblutungen mit 30% Hb., 2,64 R. und 40 000 L.

Experimentelle Anämien.

Zahlreiche Versuche zur Klärung der menschlichen Anämien sind mit Blutgiften und Bakteriengiften an Tieren vorgenommen worden und haben in vielen Fragen Klarheit gebracht, so über das Auftreten myeloischer Metaplasie (S. 200), die durch Blutgiftanämien viel leichter ausgelöst wird als durch Blutentzug, die ferner entstehen kann (Morris, Isaac u. Möckel), auch wenn das Mark aplastisch und ganz an Zellen verödet ist. Ferner wurde die Regeneration geprüft, mit dem Ergebnis, daß Blutgiftanämien (Pyrodin, Phenylhydrazin, Toluylendiamin, Saponin) viel raschere Erholung zeigen als Anämien durch Blutentzug, weil offenbar bei diesem letzteren Vorgang wichtiges Baumaterial verloren geht.

Sodann gelang es, Erschöpfung der Erythropoese durch lang fortgesetzte Aderlässe (Ritz), seltener Hemmung der Regeneration durch Blutgifte (Samuely) oder Bakteriengifte (Hirschfeld) zu erzielen; ganz gewöhnlich aber wurde das Mark in ein locker gebautes Myeloblastenmark umgewandelt gefunden.

Vielfach sind eisenarm ernährte Tiere untersucht worden, mit dem Resultat, daß ein starkes Zurückbleiben des ganzen Körpers und keine Regeneration auf Blutentziehung konstatiert wurde (David).

Am meisten wohl ist das morphol. Blutbild Studiumobjekt gewesen. In Regenerationszeiten zeigten sich viele polychrom. Makrozyten, Erythroblasten, basophile Punktierung, vital granuläre R. und oft war der F.-I. etwas hoch. Dagegen kann nie das Ehrlichsche Blutbild der perniziösen Anämie erzeugt werden, ein schlagender Beweis, daß bei dieser Krankheit noch ganz andere Momente außer Blutzerstörung vorliegen müssen. Anklänge an embryonale

Erythropoese wurden freilich oft erzielt, aber nur Makroblasten, nie Megaloblasten mit Reifung zu Megalozyten, auch nie die charakteristische Leukopenie und Plättchenmangel.

Reckzeh hat die außerordentlich lebhaften Reaktionserscheinungen junger Tiere im Vergleich zu alten in überzeugender Weise gezeigt.

Auch experimentelle Polyglobulie ist bekannt; so konnte Hertz mit sehr kleinen Dosen von Toluylendiamin eine so starke Regeneration auslösen, daß mit der Zeit eine Polyglobulie von 5,5 auf 8,4 Mill. R. eintrat, wobei an R. und L. normale Verhältnisse vorlagen.

Experimentelle Anämien.

Affanasiew, Zeitschr. f. klin. Med. **6.** 1883. — Aron, Biochem. Zeitschr. **3.** 1907. — Bizzozero u. Salvioli, Molesch. Unters. **2.** 1881. — Blumenthal u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. kl n. Med. **92.** — Bunting, Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, S. 476; Journ. of exp. med. **8.** 1906. — Butterfield, Proc. of the New York pathol. soc. 1912, S. 137. — Damberg, Fol. haematol. A. **16,** 209. 1913. — Daumann u. Pappenheim, Fol. haematol. A. **18,** 241—524. 1914. Exp. haemol. An. — David, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94.** — v. Domarus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58.** 1908. Pyrodin. — Eger, Zeitschr. f. klin. Med. 1894. — Fejes, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102.** — v. Friedrich, Fol. haematol. A. **18,** 525. 1914. Toluylendiamin. — Friedstein, Fol. haematol. A. **12,** 239. 1911. — Friedstein u. Pappenheim, Fol. haematol. A. **12,** 299. 1911. Heinzkörper. — Fritz, Inaug.-Diss. Jena 1919. — Gibson, Journ. of anat. a. phys. **20.** 1886. — Gilbert et Chabrol, Cpt. rend. de la soc. de biol. 18. III. 1911. — Hartwich, Fol. haematol. A. **13,** 257. 1912. Heinzkörper. — Heinz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **122.** — Hendrick, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107,** 312. 1912. R.-Resistenz. — Hertz, Zeitschr. f. klin. Med. **71.** — Hertz u. Erlich, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116,** 43. 1914. Polyglobulie. — Hess u. Müller, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45. Pyrodin. — Heuberger u. Stepp, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106,** 525. 1912. Saponinresistenz. — v. Hösslin, Zeitschr. f. Biol. 1882, S. 621. — Howell, Journ. of morphol. **4.** 1890. — Isaac u. Möckel, Kongr. inn. Med. 1910. Saponin; Zeitschr. f. klin. Med. **72.** — Itami, Arch. f. exp. Pathol. u Pharmakol. **60.** — Kagan, Fol. haematol. A. **17,** 211. 1913. Saponinresistenz. — Kaminer u. Rohnstein, Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 31. — Krasny, Fol. haematol. A. **16,** 353. 1913. R.-Resistenz. — Maidorn, Zeitschr. f. Biol. **45,** 328. 1912. Chemie. — Masing, Inaug.-Diss. Dorpat 1908 u. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92.** — Morgenroth u. Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38. — Morris, Johns Hop. H. B. 1907, S. 200. — Mosse u. Rothmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 4. — Netousek, Fol. haematol. A. **18,** 539. 1914. Toluylendiamin. — Pappenheim, ibid. S. 572 id. — Pappenheim u. Suzuki, Fol. haematol. A. **13,** 205. Heinzkörper. — Ponticaccia, Sperimentale 1920, S. 35. Ölsäure. Anämie nicht progressiv u. nicht perniziös. — Port, Kongr. inn. Med. 1912. Lecithininjektion. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. **54,** 165. — Ritz, Fol. haematol. **8,** 186. — Rowe, Inaug.-Diss. Leipzig 1911. — Samuely, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89.** Pyrodin. — Schapiro, Fol. haematol. A. **15.** 351. 1913. Pyrogallol. — Selling, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51.** Benzol. — Skornjakoff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101.** — Suzuki, Fol. haematol. A. **13,** 225. 1912. Pyrodin. — Tallqvist, Berlin 1900. Monogr. — Tiberti, Sperimentale 1910. — v. Voss, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58.** — Walterhöfer, Zeitschr. f. klin. Med. **78.** 113. 1913. Punkt. R. — Whipple, Americ. Journ. of physiol. **53.** 1920. — Widal, Abrami et Brulé, Cpt. rend. de la soc. de biol. 11. V. 1912.

Aregenerative (aplastische) Anämien.

Unter aregenerativen Anämien versteht man schwere Formen der Blutarmut, bei denen das Fettmark der Röhrenknochen nicht wie sonst in rotes, blutbildendes Mark umgewandelt ist. Es liegt also Versagen einer biologischen Reaktion vor, mithin sind aregenerative Anämien *lediglich biologische Varianten beliebiger Anämien.*

Man weiß auch, unter welchen Umständen myeloisch-erythropoetische Reaktionen versagen, nämlich bei sehr akuten Formen, in denen es an Zeit zur Umwandlung des Markes fehlt, dann bei sehr schweren, besonders septi-

schen, rasch verlaufenden Formen, bei denen keine Erholungspausen eingeschoben sind, endlich besonders auch bei Vorhandensein starker Blutungen, weil hier dem Körper zu viel Baumaterial entzogen wird. Freilich können solche Blutungen auch reine Erscheinungen septischer Infektion sein, so daß dann die Sepsis erst die Hemmung, dann die Vernichtung des Markes bedingt hat.

An Stellen normal vorhandener Blutbildung des Erwachsenen, in den kurzen Knochen, finde ich auch bei aplastischem Mark der langen Röhrenknochen mitunter lebhafte Regeneration, und dieses Faktum ist sehr zu beachten. So trifft man bei aplastischen perniz. Anämien doch im Rückenmark noch reichlich typische Megaloblasten, und diese Blutbildung in all den vielen kurzen Knochen darf nicht gering geschätzt werden; geschieht es doch nicht allzu selten, daß langdauernde Leukozytosen auch lediglich von diesen Markpartien unterhalten werden.

Bei ganz schweren aregenerativen Anämien können aber auch im Rippenmark die Zellen sich vermindern, und dann ergibt die ausgequetschte Masse viel Fett; ja bei den allerschwersten experimentellen Blutgiftanämien (Saponin: Isaac u. Möckel) kann selbst in kurzen Knochen das Mark total zellfrei werden, ebenso nach intensiver Röntgenbehandlung (Gavazzani). Das ist direkter Untergang des Markes, der auch bei Sepsis getroffen wird, so daß man eine dünnflüssige, zellarme, fetthaltige Masse beim Ausquetschen der Rippen feststellt.

Vorhandenes Zellmark ist in allen Fällen Myeloblastenmark.

Die aplastische Anämie hat besonderes Interesse, weil bei ihr diejenigen Phänomene im Blut fehlen, die regenerativen Ursprung haben. So trifft man Erythroblasten nie oder äußerst spärlich, polychromatische R. abnorm selten oder gar nicht, basophile Punktierung nie.

Im Blute sind myeloische Elemente spärlich und es herrschen *L*. vor. Auch die vital granulären R. fehlen oder sind extrem spärlich und die Blutplättchen immer nahezu ganz verschwunden Sie nehmen auch entgegen der Norm bei aplastischer Anämie auf Adrenalin nicht zu (Gorke).

Frank hält die aplastische Anämie für das Finale einer hämorrhagischen Diathese, primär sei der Plättchenmangel. Er bezeichnet daher den ganzen Zustand als Aleukie. Ich halte aber die Sepsis oder ihr etwas analoges für das Primäre und die hämorrhagische Diathese für die Folge, ebenso auch die Plättchenabnahme.

Es ist aber klar, daß genetisch die aplastischen Anämien sehr ungleich sind. Hämolytische Vorgänge sind in manchen Fällen nicht vorhanden, die Galle wurde farbstoffarm, die Leber und Milz eisenarm gefunden, Urobilinogen wird vermißt, der Bilirubinspiegel im Blut ist tief.

Sekundäre Anämien mit aplastischem Mark sind die experimentellen, posthämorrhagischen Anämien von Morawitz und Blumenthal bei Blutentzug bis zur Erschöpfung ohne längere Erholungspausen (Knochenmark ohne kernhaltige R.), und die toxischen Anämien von Hirschfeld (Knochenmarksatrophie, fast nur Fett, auf Typhustoxin). Atrophie des Markes mit wenig kernhaltigen R. erzielte Hesse bei Polyglobulie mittels fortgesetzter Blutinjektionen in die Venen.

Von klinischen Erfahrungen gehören hierher die Laugenvergiftung von Engel (R. 2,115, Hb. 18), die Sublimatvergiftung von Lipowski (R. 2,1, Hb. 18), die Endometritis gangraenosa von Hirschfeld (R. 2,0, Hb. 40), die puerperale Sepsis von Ricca-Barberis (R. 2,2, Hb. 30), die hämolytische Anämie von Stone (R. 1,175—0,362, F.-I. niedrig), die Blutungsanämie von Luksch und Stefanowicz (R. 0,68, R. s. blaß, Rippenmark myeloblastisch ohne Erythroblasten), die schweren Intoxikationen auf Quecksilber und Salvarsan mit hämolytischer Diathese und hochgradiger Anämie von Gorke (Mark ganz zellarm, keine Riesenzellen), die Beobachtung von Irigava (mit zum Schluß hohem F.-I.).

Bei zahlreichen hämorrhagischen Diathesen bestehen die gleichen Befunde, so bei Caussade u. Schäffer (R. 1,5—1,0, F.-I. erniedrigt), Herz (R. 2,8—0,33, F.-I. niedrig, lymphoides Mark) bei gleichzeitiger Sepsis.

Nun können starke Blutungen auch bei akuteren Formen der perniziösen Anämie vorkommen, und da fällt es schwer, diese aplastischen Formen der *Biermer*schen Krankheit oder andern Anämien zuzuweisen. Der Blutbefund

kann ja nur typisch sein, wenn doch wenigstens in den kurzen Knochen embryonaler Typ der Regeneration einsetzt; dann dürfen wir Megalozytose und erheblich erhöhten Färbeindex erwarten. Entscheidend ist in solchen Beobachtungen der Markbefund, der in eigener Beobachtung von akut verlaufender Botriozephalusanämie mit starker hämorrhagischer Diathese (Fall Krantz) ein ausgesprochen megalo- und myeloblastischer gewesen ist. Da aber bei zahlreichen aplastischen Anämien weder Blut- noch Knochenmarkbefunde genügend genau mitgeteilt sind, so ist es undenkbar, eine reine Scheidung der publizierten Fälle vorzunehmen.

Schilling bewies das Vorkommen aregenerativer Anämien auch für Sprue und Schwarzwasserfieber, Kleinschmidt und Heubner für Kinderaffektionen.

Zur *aplastischen perniziösen Anämie* rechne ich außer eigenen Beobachtungen mit Sicherheit oder größerer Wahrscheinlichkeit die Fälle von Hirschfeld, 1. Fall, anfänglich Bild der perniziösen Anämie, F.-I. erhöht, Megalozyten, Megaloblasten, Knochenmark gelb; ein kirschgroßer Herd mit noch zahlreichen Megaloblasten.

Morawitz 1907. Fall III: F.-I. 1,5. L. 2500. *L*. 60—70.

Zeri: R. 1,42—0,411, Hb. 38—18, L. 2700—4000, F.-I. 1,3—2,2.

Carslaw u. Dunn: R. 2,6—0,65, Hb. 55—15, F.-I. 1,05—1,15, L. 4000—2000. Keine basophile Punktierung. Im Rippenmark, wie bei Krantz, Megaloblasten dominierend, zahlreiche, polychromatische und punktierte R.

Mac Weeney: R. 0,952, F.-I. 1,9. Zahlreiche Megaloblasten.

Massary et Weil: Puerperium.

Die Eisenreaktion fällt in allen Organen, auch in der Leber, gering aus.

Literatur über aregenerativ-aplastische Anämie.

Accolas, Inaug.-Diss. Lyon 1910. — Acunna, Argent. med. 1904. — Askanazy, Zeitschr. f. klin. Med. **64**. — Aubertin, Sem. méd. 19. VIII. 1906 u. 15. VII. 1908; Les réactions du sang. Paris 1905. S. 195. — Babonneix et Paisseau, Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang 1910, S. 577. — Babonneix et Tixier, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913, S. 227. — Baylac et Pujol, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1913. — Bloch, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. 1903. — Blumenthal, Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang 1908, S. 298; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**; **111** u. **112**. — Blumenthal u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — Buschke u. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 52. — Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Cabot, Syst. of med. 1908. 24 Fälle. — Cade, Bull. méd. 1913. — Cahn u. Tabora, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1211. — Carlslaw u. Dunn, Glasgow med. Journ. 1910. — Caussade et Schäffer, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 29. V. 1908. — Chauffard, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1904, Nr. 12. — Deganello, Gazz. d. osp. e d. clin. 1909. — Dickson, The bone marrow. 1908, S. 30, 134, 138. — Ehrlich, Char. Ann. **11**. 1886; **13**. 1888. — Engel, Zeitschr. f. klin. Med. **40**, 17. 1900. — Evans and Haltone, Journ. of the Americ. med. assoc. 1905. — E. Frank, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37. — Gavazzani e Micheli, Strahlentherapie **5**. 1914. — Gioseffi, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1083. — Gorke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 143. 1921. Splenektomie. — Gulland and Goodall, Journ. of pathol. and bacteriol. **10**. 1905. — Herz, Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 1363. — Hess, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **95**. — Heubner, Fol. haematol. A. **19**, 346. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 18; Fol. haematol. **3**, 429. 1906; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**, 482. 1907; Fol. haematol. A. **12**, 347. 1911, u. **12**, 235. 1911. — Hurwitz u. Drinker, Journ. of exp. med. **21**. 1915. — Irisawa u. Koga, Mitt. a. d. med. Fak. d. kais. Univ. Tokyo **18**. 1917. — Isaac u. Möckel, Kongr. inn. Med. 1910. — Kleinschmidt, Jahrb. f. Kinderheilk. **81**. 1915. — Krantz, Inaug.-Diss. Zürich 1906. — Kurpjuweit, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82**. — Larrabee, Americ. Journ. 1911. Leukämie. — Lavenson, Americ. Journ. **133**, 100. 1907. — Leishman, Journ. of hyg. **4**, 434. — Lipowski, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 340. — Luksch u. Stefanowicz, Fol. haematol. **5**, 13. — Massary et Weil, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 5. VI. 1908. — Morawitz, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 16. — Muir, Brit. med. Journ. 29. IX. 1900, u. Trans. Path. soc. London 1902, S. 393. — Musser, Arch. of internal med. **12**, 275. 1914. — Pappenheim, Fol. haematol. **5**, 759. — Parkinson, Brit. Journ. of childr. dis. 1919, S. 1. — Pasteur, Clinic. soc. London 1907, S. 35. — Petrone, A. gén. méd. 1907, S. 417. — Ricca - Barberis, Fol. haematol. **9**, 206. — Roeder, Inaug.-Diss. Würzburg 1918. — Roguer, Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang 1913, S. 23. — Sabrazès, A. méd. exp. 1907. — Schilling

Fol. haematol. **13**, 123; A. **13**, 492. — Schauman, Volkmanns Sammlung klin. Vortr. Nr. 287. — Schneider, Americ. Journ. 1918, S. 799. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. — Scott, Journ. of pathol. and bacteriol. 1909, S. 342. — Smith, Americ. Journ. of dis. of childr. 1919, S. 174. — Steinhaus u. Stordeur, Ziegl. Zentralbl. **19**, Nr. 23; Arch. de méd. expérim. **20**, 805. 1908. — Stockman, Journ. of pathol. and bacteriol. **8**, 443; **9**, 202. — Stone, Fol. haematol. **6**, 104. — Thomas et Rolleston, Brit. med. Journ. 1910. — Vaquez et Aubertin, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1904; Gaz. des hôp. civ. et milit. 1904, S. 328. — Weber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. Fall 3 u. 6. — P. Weber, Fol. haematol. A. **19**, 15 (bei Sepsis). — Mac Weeney, Journ. of pathol. and bacteriol. **14**, 142. — Zeri, Policlinico 1907. — Ziegler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**, Fall 3.

Die Chlorose.

Vorbemerkungen: Die folgenden Ausführungen über Chlorose beruhen fast ausschließlich auf eigenen jahrelangen, systematischen Forschungen und bringen eine große Zahl neuer Tatsachen und theoretischer Erklärungen. Zu diesen Studien war ich gezwungen, weil sich mir immer mehr die Überzeugung aufdrängte, daß nicht nur von den praktischen Ärzten, sondern selbst von Klinikern außerordentlich vieles zu der Chlorose gerechnet worden ist, was mit ihr keinerlei Verwandtschaft hat. Es mußte daher sorgfältig nach neuen sicheren Kriterien der Bleichsucht gesucht werden. Zu diesem Zwecke habe ich eine größere Zahl klar ausgesprochener Chlorosen studiert, über Jahre verfolgt und eine große Zahl zweifelhafter Bleichsuchtsfälle in gleicher Weise wissenschaftlich bearbeitet.

So bin ich zum Teil auf Grund neuer Untersuchungsmethoden zu einer sicheren Abgrenzung der Chlorose gekommen. So habe ich herausgefunden, daß Chlorose eine seltene, allerorts viel zu häufig angenommene Krankheit ist, die freilich manchmal nur durch sehr eingehende wissenschaftliche Untersuchungen erkannt oder sicher von anderen Anämien abgegrenzt werden kann. Es hat sich dabei gezeigt, daß neben der äußerst wichtigen Anamnese auch die Konstitution eine große Rolle spielt, so daß man geradezu von einer chlorotischen Konstitution reden kann, daß ferner die beweisenden Blutbefunde nicht nur in einem bestimmten charakteristischen roten und weißen Blutbilde liegen, sondern daß vor allem auch Serumfarbe, Serumkonzentration und die Eiweißkörper des Serums in ihrer Zusammensetzung (Albumin-Globulinmischung) für die Diagnose von großem Werte sind. Für wenig klare Fälle erweist sich endlich erst die über Jahre lang fortgesetzte Beobachtung und wissenschaftliche Untersuchung als beweisend.

Unter *Chlorose* versteht man eine klinische Krankheitseinheit, eine *wirkliche Krankheit*, nicht bloß ein Symptom, wie etwa die Anämie bei Karzinom oder Ulkus.

Die Chlorose ist charakterisiert:

1. durch das ausschließliche Vorkommen beim weiblichen Geschlechte;
2. durch die Entstehung zur Zeit der Pubertät, mit großer Tendenz zu Rezidiven in späteren Jahren, und zwar im Frühjahr oder Herbst;
3. durch die Entwicklung aus inneren Gründen, ohne äußere Ursachen;
4. durch völliges Fehlen toxischer Momente, im Gegensatz zu fast allen anderen Anämien, daher auch keine Abmagerung;
5. durch einen bestimmten Blutbefund, der eine Insuffizienz der Erythropoëse darstellt;
6. durch die Unmöglichkeit einer Heilung durch Medikamente, wohl aber glänzender temporärer Erfolge unter Eisen infolge von stärkster Reizwirkung auf das Knochenmark.

Es kann nicht genügend betont werden, daß *erst alle diese Momente zusammen die Diagnose erlauben.*

Ganz besonders unstatthaft ist es, etwa nur aus dem Blutbefunde einen Schluß zu ziehen; denn ein an sich allein beweisendes Blutbild für Clorose gibt es nicht. Sehr viele andere Krankheiten, wie Tuberkulose, Ulkus oder Karzinom, können einen ähnlichen oder gleichen Blutbefund erzeugen.

Immerhin handelt es sich doch um einen typischen und regelmäßigen Befund, so daß man mit vollem Rechte behaupten kann, es *ist eine Anämie keine*

Chlorose, die nicht den typischen Blutstatus ergibt. Ob nun in der Tat Chlorose vorliegt, darüber muß der ganze klinische Befund und die Anamnese entscheiden; die Blutuntersuchung ergibt nur den Grad der Bleichsucht und ein allerdings wichtiges Symptom.

Chlorose kommt beim männlichen Geschlechte nicht vor und ist bisher niemals auch nur halbwegs wissenschaftlich[1]) nachgewiesen.

So betonen hervorragende Autoren, z. B. v. Noorden, daß sie bisher noch nie in den Fall gekommen seien, eine männliche Chlorose als wahrscheinlich zu diagnostizieren; stets hätte die Annahme einer anderen Anämie viel näher gelegen. Mit dieser Erfahrung deckt sich die meinige; denn trotz vieljährigem Suchen nach der Chlorosis virilis konnte ich auch nicht ein einziges Mal eine der Kritik standhaltende Beobachtung machen. Auch Lenhartz und Otten vertreten dieselbe Auffassung. Gewöhnlich waren die jungen Leute, welche für männliche Chlorosen gehalten wurden, nicht einmal anämisch (Pseudoanämie), sondern nur blaß, bei 100—120% Hb. Hayem, der zwar männliche Chlorose annimmt, betont, daß es sich zuweilen um Sexualneurastheniker[2]) handle; aber es ist ihm nicht entgangen, daß solche Chlorosen doch einen anderen Verlauf aufweisen, besonders, daß sie ohne Eisen geheilt werden, während er doch dem Eisen eine spezifische Wirkung zuschreibt.

Augenfällig ist die *Entstehung der Bleichsucht* in der Zeit der *Pubertät.* Häufig rezidiviert die Krankheit in den folgenden Jahren, so daß das Leiden oft auch später, sogar nach dem 30. Jahre und selbst in schweren Formen noch konstatiert wird; stets aber ergibt eine sorgfältige Anamnese, daß der erste Anfall weit zurückliegt, mithin zwar nicht das Vorkommen, wohl aber die Entstehung auf das Pubertätsalter fällt.

Nach meiner Ansicht *entstehen Chlorosen nur aus inneren Gründen.* Häufig werden Schädlichkeiten angeschuldigt; aber diese sind so banaler Natur, kommen so vielfach vor, ohne Chlorose zu erzeugen, wie Kummer und Sorge, schlechte Wohnung, ungenügende Nahrung, daß ein kritischer Arzt darin niemals die wahre Ursache erblicken kann.

Wenn derartige Momente überhaupt eine Beziehung zum Ausbruch der Chlorose besitzen, so sind sie sicherlich nur auslösende Faktoren und von sehr geringer Wichtigkeit. Diese angeblichen Ursachen bedeuten aber gewöhnlich nichts weiter als die Widerspiegelung des im Volke so großen Verlangens, eine Ursache für ein Leiden zu finden, und wenn es nicht anders geht, eine Ursache zu konstruieren.

In zahlreichen Beobachtungen konnte ich den Nachweis führen, daß bei sorgfältiger Anamnese die Bleichsucht vor der angeschuldigten Ursache bestanden hatte, daß die Mädchen z. B. schon vor ihrer Anstellung in der Stadt einen Chloroseanfall auf dem Lande durchgemacht hatten.

Als besonders wichtig möchte ich ferner ansehen, daß bei Chlorose die Wirkung irgendwelcher *Toxine* auf den Stoffwechsel und auf die allgemeine Ernährung *nicht bewiesen,* ja ganz und gar nicht wahrscheinlich ist. Damit erhält diese Art der Blutkrankheit eine Sonderstellung gegenüber fast allen anderen Anämien.

Gegen vermehrten Blutzerfall sprechen besonders das Fehlen von Hb.-Derivaten und von Bilirubin im Serum, im Gegensatz zu hämolytischer Anämie, das Fehlen von Urobilinkörpern im Harn, nach Erben ferner die Verminderung des Lezithins und der Phosphorsäure im Serum und das Fehlen von bestimmbaren Eisenmengen. Auch traf ich in einer eigenen Beobachtung Milz und Leber ohne Siderose und in klinischen Untersuchungen einen ganz niedrigen Bilirubinspiegel des Serums.

---

[1]) Einzig eine Beobachtung von Türk (Vorlesungen 1912) darf Anspruch auf Beachtung erheben. Ich sehe aber auch in ihr nicht den Beweis einer männlichen Bleichsucht und halte eine Tuberkulose für wahrscheinlich, ebenso ist die „virile Chlorose“ von Holler mit Tuberkulose verlaufen, und zwar mit ausgebreiteten Drüsen und initialer Lungentuberkulose.

[2]) Diese Patienten sind in der Tat meist auffällig blaß, oft aber gar nicht anämisch. Wenn Blutarmut vorliegt, so ist sie nur mäßig, und das klinische Bild hat keine Verwandtschaft mit Chlorose.

Entstehung der Chlorose.

Auf Grund vieljähriger Forschungen halte ich die folgende Entstehung der Chlorose für gesichert, weil sie alle Tatsachen berücksichtigt und befriedigend erklärt.

Die Keimdrüse der Bleichsüchtigen macht eine langsamere Entwicklung durch als normal und ist deshalb funktionell insuffizient. Diese besondere Anlage des Organs ist ausgesprochen vererbt und vererbbar, also konstitutionell. Naturwissenschaftlich betrachtet, handelt es sich um eine Mutation des Menschengeschlechts, eine Art homo sapiens mit einer andern Ausbildung und Entwicklung der Keimdrüse. Übergänge zu der bei der Mehrheit der Menschen vorkommenden Keimdrüse gibt es nach meiner Erfahrung und Forschung nicht; das ist ein weiteres Argument für die Auffassung als Mutation (= plötzliche sprunghafte Neuentstehung aus innerer Ursache ohne Zwischenglieder). In einer Familie ist die eine Tochter chlorotisch, die andere nicht, oder es sind auch öfters alle bleichsüchtig. Zwischenformen zwischen Chlorotischen und Nichtchlorotischen gibt es nicht oder sind lediglich vorgetäuscht.

Die Keimdrüse beeinflußt hormonal mit der Pubertät eine Reihe anderer Organsysteme, besonders auch innersekretorische Drüsen. Fehlt dieser zu einer gewissen Zeit normal einsetzende Einfluß, so entsteht eine Dysharmonie der inneren Organkorrelationen. Auf eine solche Gleichgewichtsstörung entsteht die Blutarmut als hormonale Störung der Knochenmarksfunktion. Dabei braucht die Insuffizienz der Erythropoëse nicht eine primär ovarielle zu sein; sie kann ebensogut aus andern innersekretorischen Organen oder eher noch aus der Störung ganzer hormonaler Systeme hervorgehen, wenn in der Pubertät der sonst normal einsetzende Einfluß der Keimdrüsen ausbleibt.

Das hormonale Inkrafttreten der Keimdrüse zeigt sich bei beiden Geschlechtern zur Pubertätszeit in vielfachen Äußerungen; ich erinnere an das Knochenlängenwachstum, an den Abschluß der Verknöcherung, an das Auftreten der sexuellen Behaarung, an die jetzt einsetzende Involution des Thymus, an den Einfluß auf den Stoffwechsel, besonders in bezug auf den Fettansatz, an die Beeinflussung der Psyche. Alle diese Erscheinungen sprechen für das Zusammenarbeiten vieler innersekretorischer Organe und hormonaler Systeme mit dem Einsetzen der Keimdrüsenfunktion.

Bereits oben (S. 263) ist auf andere Anämien auf dem Boden innersekretorischer Störungen hingewiesen, so auf die oft schweren Formen von Blutarmut bei Myxödem, Osteomalacie, Addison, atrophischer Myotonie. Hier sind Erkrankungen oder Funktionsstörungen innersekretorischer Organe sichergestellt; vgl. meine Arbeiten über Osteomalacie (Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1513; 1918, S. 551, 585, 609), über atrophische Myotonie (Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1631), über Chlorose (Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31; Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 609) Damit ist auch für das Verständnis der chlorotischen Anämie der Boden geschaffen und die Chlorose aus ihrer scheinbaren Sonderstellung herausgehoben. Daß aber bei der Chlorose tatsächlich andere innersekretorische Organe mitbeeinflußt werden, erhellt aus folgenden, zum Teil später noch eingehender zu erörternden Befunden:

1. Die auffällig geringe Pigmentierung der Haut und die abnorm schwache Sonnenbräunung weist auf veränderte Funktion des Adrenalsytems (Hyperfunktion).
2. Die so oft vorhandenen, leicht hypoplastischen und infantilen Verhältnisse der Sexualorgane deuten auf verzögerte Funktion in der weiblichen Keimdrüse.

3. Das in mindestens $^3/_4$ der Fälle feststellbare größere Längenwachstum der chlorotischen gegenüber den nichtchlorotischen Schwestern.

4. Der fast immer kräftigere, daher oft als viril bezeichnete Knochenbau der bleichsüchtigen Mädchen.

5. Der konstante Befund andauernd geringer Lymphozytenwerte bei jugendlichen Bleichsüchtigen, der auch mit der Eisenheilung nur zu den unteren Grenze der normalen $\mathcal{L}$.-Zahlen führt, zeigt die Beeinflussung des lymphatischen Systems (Hypofunktion) und vielleicht des Thymus.

Dieser Befund darf allerdings nicht differentialdiagnostisch überschätzt werden, da er als Erscheinung der Funktion des lymphatischen Gewebes auch bei sekundären Anämien auftritt. Es ist sogar möglich, daß es sich nur um einen unspezifischen, vielen chronischen sekundären Anämien zukommenden Befund handelt. Jedenfalls aber spricht das Blutbild gegen lymphatische Überproduktion.

6. Wahrscheinlich und oft behauptet ist ein Einfluß der Chlorose auf die Schilddrüse. Vieles in der Literatur ist hier aber noch unsicher. Mein Beobachtungsmaterial versagt in dieser Frage, weil in den von mir geprüften Orten (Tübingen, Zürich) Struma zu häufig ist.

7. Ganz auffällig, wie bei vielen anderen innersekretorischen Störungen, ist der für die Chlorose charakteristische abnorme Fettansatz.

Die vorstehende Theorie schließt sich an die von Noorden u. a. geäußerten Gedanken an, nach denen eine innere Sekretion der Geschlechtsorgane einen Reiz auf die Erythropoese ausübe. Zwar würden auch andere Erregungen die Blutbildung treffen; aber diese wäre gefährdet bei Wegfall oder Abschwächung der von den Ovarien ausgehenden Reize. Ungeklärt blieb bei der Noordenschen Vorstellung, wieso diese Reize nur bei der Pubertät die Erythropoëse beeinflussen; ferner, warum sie nur bei einem kleinen Teil der Menschen, und nur beim weiblichen Geschlecht, so wichtig sein sollten. Nicht ausreichend erwies sich die Hypothese, als eine ganze Anzahl weiterer innersekretorischer Störungen bei der Chlorose von mir entdeckt wurden und die Blutarmut nicht mehr allein eine Erklärung forderte, sondern die ganze Konstitution. Durch meinen Hinweis auf andere innersekretorisch entstandene Anämien (Myxödem, Addison, Myotonic atrophica, Osteomalazie, ovarielle puerperale Anämie) wurde meiner Theorie sofort größere Beweiskraft gegeben.

Diese Erklärungsschwierigkeiten sind behoben, wenn das Zusammenarbeiten aller innersekretorisch tätige Organe in den Mittelpunkt der Theorie gestellt wird. Jetzt ist auch verständlich, warum zu der Zeit der Pubertät und nur beim Weib die Krankheit auftritt; denn jetzt sollte die innere Sekretion der Ovarien in das hormonale Spiel der innersekretorischen Organe eingreifen, wie ja alle diese Organe in besondern Lebensabschnitten zu besonderem Einfluß gelangen.

Daß aber nur ein kleiner Teil der Frauen chlorotisch wird, fände seine Erklärung in der Annahme einer Mutation des Menschengeschlechts, in der unvermittelten, plötzlich entstehenden Variation von Menschen mit konstitutionell anders veranlagten und erst später sich entwickelnden Keimdrüsen, wie wir etwas Analoges in der Insuffizienz des Pankreas für den familiär und früh auftretenden Diabetes allgemein annehmen.

Mit der Anerkennung der Mutation ist die Erblichkeit und das Konstitutionelle vollkommen erklärt.

Mit all diesen Annahmen ist auch das uralte, von Noorden besonders scharf geprägte Postulat erfüllt, daß jede Chlorosetheorie scheitert, die nicht die weibliche Keimdrüse in den Mittelpunkt der Pathogenese stellt.

Die Hypofunktion des Ovars bei Chlorose habe ich dadurch ins Licht zu setzen versucht, daß ich auf das in allen wichtigen Punkten des klinischen Bildes

gegensätzliche Verhalten der puerperalen Osteomalazie, einer zweifellosen Hyperfunktion der Keimdrüse, hingewiesen habe.

Experimentelle Forschungen auf dem Gebiet der Chlorose sind unmöglich, da Tiere keine Bleichsucht haben. Immerhin gelang es v. Breuer und Seiller, durch Kastration an jungen Tieren ansehnliche Anämien zu erhalten, während Kontrolloperationen (Uterusexstirpation) ohne Einfluß blieben. Freilich entstand eine parallele Verminderung von Hb. und R., also normaler F.-I.

Ich kenne eine Patientin mit moral insanity, bei der im 17. Lebensjahre die Entfernung beider gesunder Ovarien vorgenommen wurde. Irgendwelche Symptome von Bleichsucht sind in den folgenden zehn Jahren nicht aufgetreten. Dies scheint mir nicht gegen die Theorie zu sprechen; denn mit 17 Jahren kann die innere Sekretion der weiblichen Keimdrüsen schon jahrelang Geltung bekommen haben, um die normalen Korrelationen einzuleiten. Daß aber eine Entfernung der Ovarien nach der Pubertät ohne Einfluß auf Blutbildung und Bleichsuchtentstehung ist, braucht keiner Beweisführung. Selbstverständlich sind aber alle derartigen Fragen weit komplizierter, als daß ein grober operativer Eingriff uns Klarheit geben könnte.

Diese Ausführungen zeigen wohl in klarer Weise, daß die Blutarmut lediglich eine Teilerscheinung der Bleichsucht ist und daß jede Theorie von vornherein scheitern muß, die sich auf dieses eine Symptom und nicht auf das Wesen aller Erscheinungen einstellt.

Wegen dieses so ungemein kleinen Gesichtswinkels der bloßen Berücksichtigung der Blutarmut verdienen die früheren Erklärungsversuche der Literatur kaum noch eine Erwähnung. Vieles lasse ich als erledigt ganz weg.

Frühere Auffassungen der Entstehung der Chlorose.

1. Die Chlorose beruht auf verminderter Neubildung (funktionelle Anergie: Immermann). Dies ist nur die Umschreibung des Vorkommens einer Anämie ohne Zeichen von vermehrtem Blutzerfall. Die Anergie soll angeboren (Aplasie des Gefäßsystems) oder erworben vorkommen. In der Pubertät entsteht sie wegen vermehrter Ansprüche an die Blutneubildung. Diese letztere Ansicht ist durch nichts wahrscheinlich und haltlos.

2. Viele französische Autoren, besonders Hanot, Hayem, Gilbert, vertreten die Ansicht, daß tuberkulöse Disposition eine Hauptursache der Chlorose darstelle. Drei Viertel der Fälle sollen auf tuberkulöse Familien fallen.

Die Klinik widerlegt diese Auffassung, die für das charakteristische Verhalten der Chlorose auch nicht die geringste Erklärung bietet.

3. Einzelne Autoren (v. Hösslin, Lloyd-Jones) betrachteten okkulte Blutverluste des Magen-Darmtraktus als Ursache der Chlorose. Diese Blutverluste bestehen nicht. Andere (Dunin) sehen in den menstruellen Blutverlusten die Ursache; aber oft ist die Chlorose vor Eintritt der ersten Menses da, und das Aussetzen und Schwächerwerden der Menses mit der Chlorose ist ja besonders charakteristisch.

4. Nothnagel, Clark, Duclos beschuldigen die Verstopfung und die gesteigerte intestinale Eiweißfäulnis als Grund der Bleichsucht. Die Unrichtigkeit dieser Theorie ist heute bewiesen.

5. Meinerts Ansicht der kausalen Bedeutung der Gastroptosis und der Zerrung des Plexus coeliacus ist in jeder Weise haltlos.

6. Die ätiologische Beziehung der Hypoplasie des Gefäßsystems (Virchow) kann nicht in Frage kommen. Solche Hypoplasien finden sich ohne jede Blutarmut in viel stärkerem Grade als bei Bleichsucht. Sie erklären auch keineswegs das ausschließliche Befallensein des weiblichen Geschlechtes und stehen in grellem Widerspruch zu der exquisiten Heilbarkeit der Chlorose.

7. Einzelne Autoren (Grawitz, Reinert usw.) betrachteten die Bleichsucht als Neurose. Dafür gilt das Wort v. Noordens, daß eine derartige Ansicht „einer ernsthaften Diskussion nicht wert ist".

8. Kottmann sah die Entstehung der Chlorose in einem ungenügenden Eiweißabbau in der Leber. Dadurch würden Bausteine fehlen, die das Eisen fixieren (Eisenfänger), und so müßte die Hb.-Bildung leiden. Eisen wirke als Katalysator (von anderen Autoren schon aufgestellte Hypothese) auf die Proteolyse und stimuliere die gesunkene Eiweißautolyse.

Symptome.

1. Zu den *Frühsymptomen* der Chlorose gehört in erster Linie eine ungewöhnlich schnelle Ermüdung und eine bedeutende Steigerung des Schlafbedürfnisses. Es ist in hohem Grade charakteristisch, daß die Patientinnen am Morgen nach langem, vollkommen ununterbrochenem Schlafe nicht frisch und gestärkt erwachen, sondern noch den ganzen Vormittag sehr leicht wieder einschlafen könnten. Erst im Laufe des Nachmittags und besonders gegen Abend schwindet dieses Schlafbedürfnis. Zunächst hat das Aussehen dieser Kranken wenig gelitten und eine auffallende Blässe ist noch nicht vorhanden.

2. *Ausgeprägte Fälle.* Zunächst treten solche Patientinnen mit noch geringer Hb.-Abnahme nur selten in Behandlung. Die Chlorose nimmt daher langsam oder auch rasch an Intensität zu und die Beschwerden werden mehr und mehr ausgesprochen. Die Hauptklagen der Kranken sind alsdann folgende: große Müdigkeit, rasche Erschöpfung, Kopfweh[1]), Atemnot bei körperlicher Anstrengung, z. B. beim Treppensteigen, Herzklopfen, Seitenstechen, und fast regelmäßig kommen auch Störungen der Menstruation vor, wobei Schwächerwerden oder Versagen der Menses viel häufiger beobachtet wird als starker Blutverlust. Leichte dyspeptische Symptome sind gleichfalls häufig.

Infolge des Leidens werden viele Kranke schlaff, verrichten ihre Arbeit mit Mühe und Unlust, obwohl psychische Faktoren imstande sind, alle Hemmungen zu überwinden. Als bekanntestes Beispiel dafür ist die Tatsache zu erwähnen, daß Chlorotische stundenlang auf einem Ball tanzen und dabei gewaltige körperliche Leistungen aufweisen können, ohne nachher besonders große Erschöpfung zu zeigen.

Das Aussehen in den hier geschilderten mittelstarken Formen der Chlorose ist zumeist ein blasses. Besonders sind Lippen und Schleimhäute sehr blaß geworden; aber gewöhnlich ist auch die Farbe der Wangen bleich. Dieser Farbenton ist bei Chlorose auf der Brust ein *Alabasterweiß* und kontrastiert mit dem oft gelblichen Aussehen der Kranken bei perniziösen oder sekundären Anämien. Manchmal freilich wird die Hautfarbe blaßgelblich, nur selten blaßgrünlich. Stets muß die Hautfarbe am ganzen Körper, nicht nur im Gesicht, berücksichtigt werden.

Gelegentlich kommen auch sog. „blühende" Chlorosen (S. 279) vor. Die Wangen behalten wegen lebhaften Spieles der Vasomotoren eine auffallend frischrote Färbung, und nur die Schleimhäute, nicht einmal immer die Lippen, deuten auf eine Blutarmut.

3. In den *schweren Formen der Chlorose* sind alle die geschilderten Symptome noch stärker ausgesprochen, insbesondere die hochgradige Blässe, die Apathie, die Muskelermüdung. Öfters treten Erscheinungen von Hirnämie auf: Kopfweh, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen, Schwindel und Ohnmachtsanfälle. Es bilden sich Ödeme aus, und besonders machen sich in diesen schweren Formen Magenbeschwerden bemerkbar, Appetitlosigkeit, Druck, Aufstoßen, Sodbrennen Als schwere Komplikationen zeigen sich Thrombosen.

Klinischer Befund.

Bei der Untersuchung der Kranken fällt die Blässe der Haut und der Schleimhäute in die Augen. Oft trifft man Ödeme der Knöchelgegend, nur in schweren Fällen auch der Lider; nie kommen aber stark verbreitete Ödeme vor.

[1]) Otten und schon früher andere zeigten die Abhängigkeit des starken Kopfwehs von hohem Lumbaldruck und die günstige Beeinflussung durch Lumbalpunktionen.

Die Pigmentation der Haut ist gering, abnorme Färbung sehr selten, am ehesten noch Chloasma. Purpura wird stets vermißt. Akne dagegen ist eine häufige Komplikation (Anomalie des Cholesterinstoffwechsels?).

Die Psyche ist fast immer normal. In Tübingen ist mir bei den chlorotischen Mädchen vom Lande das völlige Fehlen neurotischer Beimischung stets ungemein aufgefallen, und ich habe das beim Unterricht sehr hervorgehoben. Das Benehmen war ruhig, die Aussage klar und bestimmt, keine Wehleidigkeit, keine besondere Affektivität. Sehr oft habe ich auch in Zürich gleiche Beobachtungen gemacht.

Bei Mädchen aus anderen Kreisen dagegen finden sich öfters nervöse und hysterische Beschwerden; doch entsprechen dieselben keineswegs dem Grade der Anämie und sind bei Nichtchlorotischen ebenso häufig. Daß ausgesprochene Hysterie sich bei Bleichsucht finden kann, ist kein Wunder; denn beide Krankheiten befallen in erster Linie das weibliche Geschlecht und die Pubertätsjahre. Wie Hayem schreibt, disponieren Alter und Geschlecht schon genug zur Hysterie.

Ich habe vor Jahren über zweihundert russische Damen behandelt, die gewöhnlich „wegen Bleichsucht" mich aufsuchten. Zumeist handelte es sich um Studierende, die vielfach ein ganz unhygienisches Leben führten, bis in alle Nacht hinein und weit über ihre Kräfte geistig arbeiteten und dabei oft sich vollkommen ungenügend ernährten. Einzelne derselben hatten direkt Not gelitten oder längere Untersuchungshaft überstanden. Psychische Faktoren waren sehr stark zur Einwirkung gekommen. Es handelte sich also nahezu um eine Konstellation aller jener für die Auslösung der Chlorose angesprochenen Momente. Gleichwohl traf ich nur drei Chlorosen; es lag zumeist geistige Übermüdung oder Erschöpfung vor.

Unter den Störungen im Gebiete der Sinnesorgane dominieren die Beschwerden der Augen. Flimmern, Schwarzsehen wurden bereits schon unter den Klagen der Patientinnen erwähnt. Akkommodationsschwäche, rasche Ermüdung beim Lesen ist häufig vorhanden. Die Retina ist blaß, und das Charakteristische ist die Durchsichtigkeit der Blutgefäße und das deutliche Hervortreten der Gefäßwandungen.

Manche Publikation (Hirschberg, Saundby and Eales, Dieballa) erwähnt das Vorkommen von Neuritis und Neuroretinitis mit oder ohne Blutungen in der Retina. Prof. Haab hat wiederholt Thrombosen der Netzhautgefäße gesehen, und in zwei dieser Beobachtungen konnte ich den charakteristischen Blutbefund einer mittelhochgradigen Chlorose konstatieren. Otten berichtet von fünf Fällen mit Retinalblutungen. Bei Papillitis traf er durchwegs hohen Hirndruck.

Der Respirationsapparat zeigt oft eine oberflächliche und etwas beschleunigte Atmung. Früher hielt man die Entstehung der Lungentuberkulose auf dem Boden der Chlorose für häufig. Höchstwahrscheinlich besteht indessen kein innerer Zusammenhang, sondern nur eine Kombination zweier voneinander unabhängiger Leiden.

Ich konnte im Gegenteil nachweisen, daß die Tuberkulose bei Chlorose einen auffällig gutartigen Verlauf zeigt, der seine Erklärung darin findet, daß der Thorax der Bleichsüchtigen fast immer breit und tief gebaut ist (viriler Habitus) und damit dem Fortschreiten der Tuberkulose ungünstigen Boden bietet; ebenso ist der gute Fettansatz als günstig anzunehmen.

Am Zirkulationsapparat fehlen deutliche Störungen wohl nie. Zunächst ist das Spiel der Vasomotoren ein sehr wechselndes und finden sich öfters auch eigentliche Angiospasmen, kalte Hände und Füße, sog. halbtote Finger. Frostbeulen sind auch nach meiner Erfahrung kaum häufiger als bei Patientinnen des gleichen Alters ohne Chlorose.

An den Venen ist starkes Sausen an den Halsgefäßen (selten V. cruralis) häufig und auch bei gerader Haltung des Kopfes vorhanden.

Es gibt indessen einige Prozente aller Beobachtungen, in denen Venensausen ganz fehlt. Gerade diese Tatsache bereitet der Erklärung des Phänomens große Schwierigkeiten. Sonst ist wohl in erster Linie an schnellere Zirkulation infolge von Viskositätsabnahme zu denken; denn für die Annahme einer verminderten Füllung der Gefäße fehlt jeder Anhaltspunkt.

Von zahlreichen Autoren werden Thrombosen bei Chlorose beschrieben. Gewöhnlich ist ein Bein befallen, selten der Arm oder gar ein Hirnsinus. Die Komplikation ist besonders zu fürchten, wenn neben Chlorose noch ein anderes Leiden vorhanden ist, z. B. sah ich mehrfach bei der Kombination absolut sicherer Chlorose mit leichter Tuberkulose das Auftreten der Thrombose. Durch Chlorose wird unzweifelhaft Thrombose besonders begünstigt. In der Regel heilen diese unangenehmen Komplikationen selbst bei erheblicher Ausdehnung; wiederholt wird aber das Vorkommen tödlicher Lungenembolie in der Literatur berichtet (ebenso zwei eigene Beobachtungen).

Der Gegensatz der beiden Anämien, Chlorose mit stets viel Blutplättchen und ausgesprochener Thromboseneigung, und perniziöser Anämie mit immer wenig Plättchen und nie vorkommenden Thrombosen ist sehr auffällig.

Der Puls ist infolge geringer Gefäßspannung meist voll, weich und dichrot. Aus der gleichen Ursache kommt es mitunter zu Kapillarpuls und zu Doppelton an der Cruralis. Der Blutdruck ist normal.

Außer Herzklopfen ergibt die Untersuchung des Herzens in den schweren Formen Vergrößerung der Dämpfungsfigur, besonders auch nach rechts im Röntgenbilde, und nahezu immer das Vorhandensein systolischer akzidenteller Geräusche an Pulmonalis und Herzspitze. Eine Hypoplasie des Aortenbogens oder ein kleines Herz oder Tropfenherz habe ich bei zahlreichen eigenen Röntgenuntersuchungen vollständig vermißt. Auch Strasburger hat sich völlig gegen die Virchowsche Theorie ausgesprochen.

Die Ödeme sind in meinen Beobachtungen außerordentlich unabhängig von der Hydrämie des Blutes. Ihre Entstehung setzt eine Störung einer uns noch ungenügend bekannten Regulation voraus.

Die Störungen des Verdauungsapparates sind selten erheblich, heilen meist auffällig rasch bei Eisenbehandlung und sind bisher viel zu hoch bewertet worden, jedenfalls nur deshalb, weil bei dieser Frage viele Nichtchlorosen irrigerweise bei der Erörterung dieser Fragen vorgelegen haben, insbesondere auch Fälle von sekundärer Anämie bei Ulkus. Eine Verminderung der Motilität gehört nicht zur reinen Chlorose.

In der Sekretion sind Anomalien häufig, und zwar findet sich zumeist Hyperazidität, oft beträchtlichen Grades. Nach Arneth geht die Steigerung der HCl-Bildung dem Grade der Chlorose parallel.

Obstipation trifft man bei Chlorose kaum häufiger als bei Nichtchlorotischen gleicher Altersstufe; das sind auch meine Erfahrungen.

Die Milz habe ich nie vergrößert gefunden, im Gegensatz zu v. Noorden, obwohl ich immer auf Vergrößerung gesucht habe.

An den Genitalorganen sind bei Chlorotischen Entwicklungsstörungen von Stieda in hohem Prozentsatz der Fälle nachgewiesen worden, etwa dreimal häufiger als bei Gesunden. Er konstatierte Annäherungen an den kindlichen Typus des Beckens, mangelhafte Entwicklung der äußeren Genitalien, Uterus infantilis, kleine Ovarien und mangelhaft entwickelte Brüste. Indessen hält Stieda die Veränderungen nicht für Ursachen der Chlorose, sondern für koordinierte Degenerationszeichen; Otten findet solche nur sehr gering ausgesprochen.

In eigener systematischer Nachprüfung dieser Fragen mit Prof. Mayer-Tübingen haben wir kleine Abweichungen und leichte Hypoplasien öfters gefunden, nie aber schwere Zustände. Anderseits konnte ich bei schwersten Hypoplasien des weiblichen Genitaltraktus keine Spur von Chlorose entdecken.

Die Studie von Stieda verliert indessen jeden Wert, weil die unerläßliche Hämoglobinuntersuchung nie vorgenommen worden ist, angeblich da sie „wegen der oft negativen

und sehr verschiedenartigen Resultate von relativ geringem Wert" sei. Zudem hat Stieda offenkundig viele Tuberkulöse in seine Untersuchungsreihe aufgenommen. Er hatte also keinen sicheren Ausgang der Fragestellung, und so begreifen wir auch den sonst unverständlichen Schluß, daß die genuine Chlorose eine Entwicklungsstörung sei und durch Behandlung nicht normal gemacht werden könne.

Die Menstruation ist gewöhnlich abgeschwächt und fehlt bei den schweren Formen der Bleichsucht; weitaus seltener besteht Dysmenorrhöe, die ich selbst bei Chlorose nie angegeben fand.

Hoppe-Seyler hat die menstruellen Blutverluste bei verschiedenen Affektionen bestimmt und gibt folgende sehr instruktiven Zahlen:

chron. Metritis	bis 326 ccm
normal	26—52 „
Chlorose	5—29 „

Fluor albus ist sehr oft bei Chlorose vorhanden.

Die Konzeption ist nicht vermindert, die Fruchtbarkeit der Ehen aber gering.

Der Urin ist gewöhnlich hell, nur bei schweren Formen auch dunkler; seine Menge ist gesteigert. Eiweiß und Zucker fehlen. Genaue Untersuchungen auf die Indikanmengen ergeben keine Steigerung. Quantitative Urobilinbestimmungen (Strauss und viele andere) lieferten stets niedrige Werte. Ich selbst traf niemals positive Benzaldehydreaktion, trotz Hunderter von Nachprüfungen in reinen Fällen. Die Harnsäure erfährt keine Steigerung; der Harnstoff wird in normaler oder etwas gesteigerter Menge gefunden.

Stoffwechselversuche lassen den Eiweißumsatz als normal erscheinen. Für die Annahme gesteigerter Darmfäulnis fehlen alle Anhaltspunkte. Die Eisenausscheidung im Harn ist nicht vermehrt.

Der Ernährungszustand der Patientinnen leidet durch Chlorose nicht, und fast immer wird beträchtliches Fettpolster getroffen. Freilich kommen manche Kranke durch ungeeignete Ernährung und Appetitverlust herunter; es gelingt aber leicht, das frühere Körpergewicht zu erreichen. Gewöhnlich nehmen die Kranken in der Behandlung stark an Gewicht zu, auch wenn sie vorher nicht mager gewesen sind.

Fieber mäßigen Grades wird bei Bleichsucht nicht selten (Otten 14% der Fälle) konstatiert, ohne daß irgendwelche Komplikationen entdeckt werden könnten. Die Ursache dieser Temperaturen, sofern langdauernde Steigerungen vorliegen, ist doch wohl in Thrombosenbildung zu suchen, jedenfalls nicht in der Anämie selbst gelegen.

Formen der Chlorosen.

Man kann unterscheiden zwischen Pubertätschlorosen und Spätchlorosen. Erstere sind typisch und klassisch, letztere sehr oft im Blutbilde nicht mehr stark ausgeprägt, aber in bezug auf Rückfälle im Frühjahr und Herbst und nach den klinischen Beschwerden recht klar. Manche Eigentümlichkeiten der Spätchlorosen, die oft mehr oder weniger weit gediehene Spontanheilungen darstellen, werden später erwähnt.

Dann bezeichne ich als torpide Chlorosen jene Erkrankungen, in denen die Heilungstendenz gering ist und das Blut alle Regenerationszeichen vermissen läßt. Gewaltig greift hier freilich das Eisen ein!

Blühende Chlorosen sind von alters her bekannt, obwohl freilich oft zu Unrecht diagnostiziert. Einige Beobachtungen mögen hier erwähnt sein:

W., 18jährig. 14. XII. 1912: Hb. 45, R. 2,768, F.-I. 0,8, $\eta = 2{,}2$, $\eta_1 = 1{,}65$.
Unter Eisen „mit Riesenschritten" alles geheilt. Frühjahr 1913 kein Rückfall, wohl aber leichte Rezidive im Herbst 1914 und 1915.

19. XII. 1917 zur Kontrolle wieder bestellt, arbeitet alle Tage schwer im Feld und zu Hause! Periode normal, *Gesicht rotwangig*, völlig wohl. Brust alabasterfarben, Mucosae blaß. Fettansatz stark; keine Spur nervös; starkes Nonnensausen; geringe Herzgeräusche; Ödeme nie.

Hb. 38!, R. 3,388, F.-I. 0,55, L. 6200, $\eta = 2{,}5$, Serumfarbe Mitte Norm, $\eta_1 = 1{,}47$, Refr. 52,2 = 6,5% Eiweiß, Globuline 20%, $\mathcal{L}$. 11,8%, dominierend Mikrozyten, oft blasse R., starke Regenerationsbefunde.

K., 16 Jahre. 25. X. 1915: Alle Bleichsuchtsbeschwerden typisch und sehr stark, aber *blühendes Aussehen*, Wangen und Lippen schön rot, keine Ödeme, starke Herzgeräusche. Hb. 47, R. 3,11, F.-I. 0,8, L. 7225, $\eta = 2{,}3$, Serum ganz hell, $\eta_1 = 1{,}58$, Refr. 53,7 = 6,9% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 12,8%, typisches Blutbild der R. für Chlorose.

5. IV. 1916. Eisenheilung war rasch eingetreten, nie die geringsten Klagen, systolische Geräusche noch da. Hb. 80, R. 4,568, F.-I. 0,88, L. 9300, $\eta = 4{,}0$, Serum normalfarben, $\eta_1 = 1{,}80$, Refr. 59,1 = 8,1% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 29,9% (chronische Ohreiterung); noch viele R. klein und blaß.

2. III. 1917. Kontrolle: Absolut keine Klagen; sei ganz gesund; Aussehen blühend; *Lippen rot*, sonst Mucosae blaß; Ödeme o. Hb. 47, R. 3,988, F.-I. 0,6, $\eta = 3{,}05$!, Serum blaß, $\eta_1 = 1{,}75$, Refr. 57,8 = 7,8% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 15,3; typisch chlorotisches Blutbild ohne Regenerationszeichen.

In 26 Tagen Hb. 67, R. 4,8, $\eta = 3{,}7$, Serum normalfarben, Refr. 60,2 = 8,3% Eiweiß, $\eta_1 = 1{,}8$, $\mathcal{L}$. 11,2; noch typisch chlorotisches Bild der R.

In den letzten Jahren wird mehrfach von *larvierten Chlorosen* gesprochen. Seit Laache versteht man darunter wahre Chlorosen mit typischen Beschwerden, aber normalen oder fast normalen Hb.-Werten. Nach Sahli, Seiler und besonders Morawitz wären solche Fälle häufig und würden sich durch Besserung unter Eisen und oft auch durch leichtes Ansteigen der Hb.-Werte sicherstellen lassen.

Nach meiner Ansicht sind diese Beobachtungen nicht ausreichend als Chlorosen begründet, weder klinisch noch hämatologisch, und in letzterer Hinsicht besonders nicht genügend. Es mögen ja ablaufende oder Spätchlorosen darunter sein, auch leichte Chlorosen; aber die Beweisführung nur mit Hb.-Zahlen (R.-Werte sehr summarisch bei Seiler und Dubnikoff) kann nicht zwingend genannt werden.

Zahllose Neurosen zeigen auf Eisen suggestive Erfolge, und so bescheiden erhöhte Hb.-Zahlen kann man auch leicht erheben. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die großen physiologischen Schwankungen S. 94. Mit Recht bemerkt Türk, daß dann männliche Chlorosen geradezu zu Millionen als larvierte mit normalen Hb.-Werten vorkommen, nie aber typische Bleichsucht beim Mann. „Wohin kommen wir dann?" Meist seien das blasse Neuropathen.

Bei meinen systematischen Studien vermochte ich mich nie zu der Annahme einer larvierten Chlorose in diesem Sinne zu entschließen. Entweder handelte es sich um Chlorosen mit weitgehend kompensierten Anämien (= hämatologisch kompensierte Chlorosen), bei denen der eingehende Blutbefund doch noch beweisend war, oder dann fielen die Fälle ganz aus dem Rahmen der Chlorose heraus. Auch nichtsuggestive Eisenerfolge halte ich für möglich, aber ohne Beweiskraft für eine Diagnose.

Gerade aber die nicht seltenen, bei Nachprüfungen unerwartet oft getroffenen starken *chlorotischen Anämien* (bis Hb. 47 oder 50 oder 62 oder 63 oder gar 38! (S. 280 oben), *ohne alle Beschwerden* erschüttern aufs schwerste den Glauben an solche larvierte Chlorosen mit erheblichen Klagen; denn hier würde es sich ja um die wahre larvierte oder besser *klinisch latente Chlorose* handeln, die erst durch den Blutbefund und die Therapieerfolge entdeckt wird.

Bei der Annahme der larvierten Chlorose müßte man dem Blutbefund nur noch eine geringe Bedeutung beilegen und ihn nicht mehr als Kardinalsymptom auffassen. In der Tat hat in letzter Zeit Morawitz die Anämie nicht als das Kardinalsymptom der Chlorose erklärt, von dem die anderen Symptome abhängen, sondern als sekundär. Er glaubt, Eisen greife an der Wurzel der Krankheit an (eine bereits 1883 von Harnack ausgesprochene Ansicht), nicht an der Hb.-Armut, und sei bei fast allen nichtchlorotischen Anämien nutzlos. Ich kann aber dieser Auffassung gar nicht beitreten, weil das Eisen tatsächlich bei vielen Anämien glänzende Erfolge gibt und weil es bei chlorotischer Anämie in wenigen Tagen in unerhörter Weise in die Blutbildung eingreift.

Daß freilich die Anämie nicht das einzige wichtige Krankheitszeichen darstellt, das ist allerdings klar und bedarf keiner speziellen Ausführung. Dagegen muß immerhin betont werden, daß mitunter bei geringer Anämie die Beschwerden unverhältnismäßig stark sind. Es findet sich aber eine solche Dissoziation der Erscheinungen bei allen Krankheiten.

Chronische und Spätchlorosen.

Die wissenschaftliche Beweisführung für die Existenz solcher Chlorosen ist nicht leicht, und es hat Jahre erfordert, bis ich in dieser Frage zu einer, wie ich jetzt glaube, gesicherten Auffassung gekommen bin; insbesondere ist eine über Jahre sich erstreckende Beobachtung und Anwendung aller Untersuchungsmethoden zur Abgrenzung gegenüber anderen Anämien nötig. Klärung hat uns endlich die Verwendung sehr hoher Eisendosen gebracht.

Man kann gut begreifen, daß manche Chlorosen bei der üblichen Eisenbehandlung mit niedrigen Dosen immer wieder rezidivieren, weil sie zwar deutlich auf Ferrum in verschiedener Form ansprechen, aber nur temporär eine Kompensation der Knochenmarkinsuffizienz erreichen. Solche Erfahrungen bieten der Diagnose keine besonderen Schwierigkeiten, wenn:

1. eine klare Anamnese erhoben werden kann, und man sich
2. von dem sicheren, wenn auch zeitlich beschränkten Einfluß des Eisens überzeugt, und wenn man
3. auf Heredität und konstitutionelle Momente genügend achtet.

Anders liegt es, wenn eine Frau viele Jahre stark blutarm ist, keinerlei nennenswerte Eisen- und Arsenerfolge, auch nicht temporäre aufweist, vielleicht noch leichte tuberkulöse Veränderungen oder chronische Darm- und Magenstörungen hat. Solche Fälle wurden früher sicher fast immer ins Gebiet der sekundären Anämien eingereiht, besonders wenn eine Chlorosenanamnese nicht oder nicht mehr sicher festgestellt werden konnte. Selbst wenn aus der Pubertätszeit sichere Anhaltspunkte für Bleichsucht (jedes Frühjahr große Müdigkeit, pastöses Aussehen und große Blässe, Ödeme, Versiegen der Menses) sich erheben ließen, so dachte man doch eher an Kombination einer früheren Chlorose mit Ursachen für sekundäre Anämie und wollte sich nicht zur Annahme einer chronischen, torpiden, auf die Behandlung nicht reagierenden reinen Chlorose entschließen.

Je mehr ich mich aber bei den systematischen Untersuchungen mit meinem Mitarbeiter Alder überzeugen konnte, wie verschieden die Eisenerfolge schon bei gewöhnlichen Chlorosen ausfallen, namentlich in bezug auf die Dauer der Eisenwirkung, und je mehr unsere Auffassung von der quantitativen Insuffizienz in der Hormonbildung der chlorotischen Keimdrüsen sich als zu Recht bestehend erwies, desto mehr wurden wir zur Annahme des quantitativ stärksten Grades der Chlorose, der torpiden Dauerchlorosen gedrängt.

Beweise für die frühere falsche Auslegung solcher Fälle als sekundärer Anämien ergaben sich aber erst, als wir zu ganz hohen Eisendosen 5—10 mal täglich 0,2 Ferrum reduct. übergegangen sind. Jetzt gelang die Beeinflussung oft geradezu glänzend und oft mit Dauererfolg bei Frauen, die 20 und mehr Jahre aus ihrer schweren Anämie durch alle Mittel nicht hatten herausgebracht werden können.

Es ergaben sich jetzt folgende Verhältnisse:

1. Ein Teil dieser chronischen Anämien zeigt genau wie die Frühchlorosen nach hohen Eisendosen immer wieder Rückfälle, spricht aber auf sehr viel Eisen jedesmal an; selbst z. B. im Alter von 43 Jahren wie eine Pubertätschlorose, hat aber starke Menses. Liegt jetzt Heredität und eine ausreichende Chloroseanamnese für die Pubertätszeit und chlorotische Konstitution vor, so

darf man hier sicher von richtigen Spätchlorosen sprechen, deren Enträtselung erst mit hohen Eisengaben gelingt.

Die Minusfunktion der hormonalen Gewebe, die eine Beeinflussung der Blutbildung besorgen, ist aber noch da, sie ist vielleicht eine absolute und bleibende (darüber müssen weitere Jahre entscheiden) und nur durch die Anregung des Knochenmarkes kann ein Zeichen der Störung, die Anämie, zeitweise kompensiert werden; nie war es aber möglich, konstitutionelle Zeichen wie die alabasterfarbene Brusthaut zu ändern.

2. Es gelingt uns jetzt aber mit sehr hohen Eisendosen in einem anderen Teil der Fälle tatsächlich bleibendes Verschwinden der Anämie zu erreichen. Hier genügte der Stimulus des Eisens, um jetzt auch die Insuffizienz der hormonalen Gewebe endgültig zu beseitigen, weil vielleicht eine Selbstheilung auf dem Wege der nachträglich doch noch vollen Funktionsentwicklung schon nahe bevorstand. Für wahrscheinlicher halte ich aber, daß das Knochenmark durch die Jahrzehnte dauernde Anämie erschöpft war (Torpor), obwohl vielleicht in späteren Jahren die eigentliche auslösende Ursache, die hormonale Insuffizienz, doch schon beseitigt war.

3. Eine weitere tatsächlich bestehende Möglichkeit besteht in der ungewöhnlich starken Einwirkung sonst leicht ausgleichbarer anämisierender Einflüsse auf chlorotischem Boden.

So sehe ich, daß eine leichte Geburt selbst ohne starke Blutverluste, ein Abortus oder Blutungen (Myome oder extragenital bedingte starke Menses) bei chlorotischer Konstitution in späteren Jahren ungewöhnlich hartnäckige Anämien erzeugen. Exogene Momente spielen hier aber sicher eine starke Rolle. Daß es sich aber nicht um primär konstitutionell minderwertige Anlage der Erythropoese handeln kann, das beweist ja gerade der durchschlagende Erfolg der Therapie und die meist bleibende Anämieheilung.

Daß das Blut jeder Chlorose einer gewöhnlichen Knochenmarksinsuffizienz ohne jedes Charakteristikum entspricht, hatte ich immer betont.

4. Zu denken ist ferner an die Möglichkeit, daß auch mit unseren höchsten Eisendosen die Reizschwelle der Erregung für die hormonalen Organe oder das Knochenmark noch nicht getroffen wird.

Hierher zählt vielleicht eine Beobachtung, bei der wir immer zwischen unheilbarer Chlorose und zwischen Dystrophia adiposogenitalis schwanken. Freilich ist dies der einzige reine Fall, der bei gesichterter Chloroseanamnese bisher refraktär geblieben ist.

Von den bei aller Kritik und jahrelang durchgeführten eingehendsten Untersuchungen als chronische Chlorosen angesprochenen 15 Fällen lauten meine jetzigen Resultate:

9 dauernd geheilt (1—2—3 Jahre), nie mehr Rückfälle bei Kontrollen.
2 noch zu kurze Beobachtung nach der Eisenheilung.
2 trotz glänzendem Erfolg ständig Rückfälle.
1 ungeheilt (gleichzeitig Asthma).
1 zur Zeit nicht aufzufinden.

Zu beachten ist die immer wieder beobachtete Tatsache, daß schwerste Anämie bei Rückfällen ohne jedes Krankheitsgefühl bestehen kann, daß aber nur die genaue Blutuntersuchung maßgebend ist.

Beispiel einer Spätchlorose.

44jährige Frau, in der Jugend Bleichsucht, nachher nicht mehr behandelt.

Im 26. Jahre einzige Geburt, ohne großen Blutverlust. Im Anschluß daran schwere Anämie, die Jahre lang unbeeinflußbar blieb.

Mit 33 Jahren stelle ich fest: Schwere Anämie von sekundärem Charakter. 45% Hb. 3 500 000 R. Weitere Befunde bieten nichts Besonderes.

Aufenthalt im Hochgebirge ohne jeden Erfolg, ebensowenig Änderung auf Eisen und Arsen. Nie Ulkus klinisch oder radiologisch nachweisbar.

Im 44. Jahre Anämie noch schwerer, Herzklopfen, Ohnmachten, Durchfälle, geht trotzdem immer herum.

Hb. 20%, R. 1 792 000, F.-I. 0,6, L. 5770, $\eta = 2{,}35$. Serum blaß-gelblich. $\mathcal{L}$. 16,3%.

Erneuter Aufenthalt im Engadin ohne Erfolg. Auch Transfusionen ohne Einfluß. Nach 6 Monate langem Aufenthalt Hb. 42%. Trotz aller Eisen- und Arsenpräparate in weiteren 6 Monaten kein Erfolg.

Jetzt hohe Eisendosis 0,7 pro die. Hb. geht auf 50% und R. auf 3 740 000 und ist in weiteren 6 Monaten nicht höher zu bringen.

Erst auf Ferr. red. 2,0 pro die rapider Anstieg auf 67% Hb., 4 796 000 R, $\eta = 3{,}7$, unter starken Regenerationserscheinungen. Viel Polychromasie und Punktierung und 73% Hb. mit 4 314 000 R., 0,85 F.-I., 10,6% $\mathcal{L}$.

Aussehen jetzt blühend rot. Wird von den Verwandten nicht mehr erkannt. „Keine Leichenfarbe mehr!"

3/4 Jahre später wieder Rückfall. Hb. 50%, R. 3 765 000, $\eta = 3{,}4$, L. 5730, $\mathcal{L}$. 23,2%. Trotzdem sehr gutes Befinden. Tritt wieder in Fe.-Behandlung.

Daß allerdings einzelne Bleichsuchtsfälle unter ungünstigen äußeren Bedingungen (schwere körperliche Arbeit und leichte Tuberkulose) nicht recht ausheilen, ist begreiflich.

G., 27 Jahre, seit 10 Jahren bleichsüchtig, jedes Frühjahr Rückfall. Nie Ödeme, immer auffällig blaß, Schwindel, nicht auffällig müde, Schlaf sehr gut. Befund: Sehr groß, sehr breit gebaute Brust, Panniculus sehr stark. Haut alabasterfarben. Deutliche Dämpfung der rechten Spitze, gelegentlich Diazoreaktion positiv.

1. XII. 1914. Hb. 68, R. 4,33, F.-I. 0,78, L. 6040, $\eta = 3{,}15$, Serum auffallend hell, $\eta_1 = 1{,}7$, Refr. 58,8 = 8,0% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 19, viele kleine blasse R.

18. I. 1915. Hb. 78, R. 4,87, F.-I. 0,81, L. 7850, $\eta = 3{,}72$, Serum blasser als Norm. $\eta_1 = 1{,}78$, Refr. 60,6 = 8,4% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 18, viele blasse, kleine R.

27. III. 1915. Hb. 80, R. 4,77, F.-I. 0,85, L. 6950, $\eta = 3{,}6$, Serum abnorm blaß, $\eta_1 = 1{,}82$, Refr. 68,0 = 8,3% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 15,2, rote Z. wie oben.

15. X. 1915. Hb. 78, R. 4,68, F.-I. 0,8, L. 5775, $\eta = 3{,}75$, Serum etwas dunkler, $\eta_1 = 1{,}86$, Refr. 62,5 = 8,8% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 18,9, oft leicht blasse, kleine R.

9. IX. 1916. Hb. 74, R. 4,09, F.-I. 0,9, L. 6265, $\eta = 3{,}7$, Serum abnorm hell, $\eta_1 = 1{,}77$, Refr. 61,9 = 8,7% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 21,5, oft kleine R., 1 Normoblast.

14. VII. 1917. Hb. 84, R. 4,16, F.-I. 1,0, L. 6555, $\eta = 3{,}55$, Serum obere Grenze der Norm, $\eta_1 = 1{,}83$, Refr. 60,9 = 8,5% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 20,5, sehr oft kleine R.

Bei der letzten Untersuchung deutliche Spitzenaffektion; starkes Nonnensausen und systolische Herzgeräusche. Bazillen nie. Röntgenbefund gering.

Häufigere Untersuchungen hätten vielleicht doch gelegentlich noch weitergehende Besserungen ergeben. Die Kranke war immer ungewöhnlich stark in Feldarbeit tätig. Auch ist hier die hohe Eisendosis noch nicht in Anwendung gekommen.

Die in der 1. und 2. Auflage als fragliche chronische Chlorose mitgeteilte, von mir früher schon als Bleichsucht abgelehnte Beobachtung kam im Dezember 1917 zur Sektion und erwies sich als Osteomalacie mit schwerer Anämie und enormer Milz (Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 551, Fall S.).

Das Blut bei Chlorose.

a) *Erythrozyten.* — 1. *Beginnende Chlorosen.* Es gibt nach meinen Forschungen keine beginnende Chlorosen mit normalen Hb.- und R.-Werten und F.-I. 1,0. Dies zu entscheiden, war freilich nicht einfach; aber systematische Untersuchungen zeigen:

Vor einem Rezidiv sind bei normalen oder fast normalen Hb.-Werten die roten Blutzellen klein, zum Teil blaß, der R.-Wert ist erhöht (!), der F.-I. erniedrigt. Das beginnende oder kommende Rezidiv hat also eine Anämie erzeugt, die eine deutliche Knochenmarksinsuffizienz verrät, obwohl durch reparative Polyglobulie ein normaler Hb.-Wert erreicht ist. Daraus entsteht jetzt aber sehr rasch eine stärkere Anämie durch Versagen der Kompensation und damit das volle Blutbild der Chlorose.

Bei der Spontan- oder medikamentösen Heilung eines Anfalles zeigt sich stets reparative Polyglobulie. Auch jetzt wird das Blutbild nie normal. Der Färbeindex bleibt wegen der kleinen und zum Teil blassen R. erniedrigt.

Auch nach vieljährigem Chloroseverlauf mit zahlreichen Anfällen ist das Blut dieser Spätchlorosen nicht normal. Kleine und auch blasse R. bleiben und damit der niedrige F.-I. Anämische Zustände werden also bei genauer Prüfung doch noch entdeckt. Manche Fälle bieten selbst über Jahre das Bild der Mikrozytämie.

Ob schließlich doch noch ein in jeder Hinsicht normaler Blutbefund erreicht werden kann, bedarf weiterer Prüfung. Sehr bemerkenswert ist mein Befund, daß nach einer Reihe von Jahren das Blutbild fast alle chlorotischen Züge verliert, die Zellen größer und gut hb.-haltig werden, der F.-I. 1,0 überschreitet und 1,2 erreicht (Überkompensation, Weigertsches Gesetz), aber die R.-Zahl andauernd zurückbleibt. Freilich sind auch jetzt kleine und blasse Zellen noch vorhanden, aber spärlich.

2. In *mittelschweren Affektionen* sinkt der Hb.-Wert z. B. auf 60—50%; die R.-Zahl bleibt normal oder doch ca. 4 000 000. Es handelt sich also um ausgesprochene Erniedrigung des Färbeindex. Es finden sich jetzt vorherrschend blasse und kleine R. mit großen Dellen.

3. In *schweren Chlorosen* gehen die Zahlen für Hb. und R. noch viel tiefer, auf 20—30% und 1,5 und 2,0. Der Färbeindex wird sehr tief; die Zellen sind fast alle sehr blaß und vielfach klein.

Für die allerschwersten Formen der Bleichsucht, wie sie aber unzweifelhaft zu den großen Seltenheiten gehören, sind die Zahlen bis auf 10 Hb. und 1,4 R. herabgesetzt gefunden worden (Arneth) oder 12 Hb. und 1,6 R. (Weinberger). Otten gibt unter 700 Fällen 13 mit Hb. zwischen 10 und 20 an und als niedrigsten R.-Wert 1,856 bei 22% und 8600 L.; ein anderer schwerer Fall wies bei 20 Hb. und R. 3,04 einen Färbeindex von 0,33 auf! Hayem berichtet über eine Beobachtung mit 1,66 R. und 0,36 Färbeindex und über eine andere mit gar nur 0,937 R. und 0,85 Färbeindex. Bei der Besserung sank in diesem Falle der Färbeindex zunächst bis 0,63! (Vollkommener Gegensatz zur perniziösen Anämie!)

Je nach der vorhandenen Regeneration findet man in allen Anämiestadien auch polychromatische und punktierte R. und in schweren Fällen Kernreste oder Normoblasten.

Manche Autoren wollten früher jene Erkrankungen, in denen der R.-Wert erheblich reduziert ist, nicht als reine Chlorosen gelten lassen, und nahmen anämisierende Einflüsse, insbesondere Blutungen, als Ursache an. Diese Ansicht ist indessen heute unhaltbar.

Es gehört mithin zu den charakteristischen Erscheinungen der Chlorose, daß der Färbeindex erheblich und konstant erniedrigt ist. Eine Ausnahme habe ich selbst nie gesehen; dagegen nimmt mit der Besserung der F.-I. mehr und mehr zu, erreicht jedoch selbst bei 100 Hb. die Norm nicht, auch nicht bei der nachher eintretenden reparativen Polyglobulie, kann aber nach langen Jahren 1,0 überschreiten und sogar 1,2 erreichen. Eine Anämie besteht jedoch zu dieser Zeit nicht mehr oder sie ist sehr unerheblich.

Oft begegnet man Makrozyten mit großer Delle und leichter Polychromasie, jedoch nur bei gleichzeitiger Anwesenheit anderer Zeichen der Blutregeneration. In torpiden Stadien vermisse ich Makrozyten vollständig, auf Eisen aber erscheinen sie in Menge. Mikrozytose ist immer vorhanden, selbst bei normalen Hb.- und abnorm hohen R.-Werten in der Remission.

In den schwereren Formen der Bleichsucht ist eine erhebliche Poikilozytose die Regel; doch bedenke man, wie sehr der Grad dieser Alteration von der Darstellung des Präparates (Druck!) abhängt.

Basophile Punktierung der Blutkörperchen ist in den schweren Graden der Bleichsucht häufig. Stärker sehe ich sie besonders nach Eisentherapie, jedoch meist als eine feinkörnige Granulierung. Alsdann treffe ich auch reichlich R. mit einigen wenigen, bei Giemsa blauen und meist recht feinen Körnchen.

Die vitale Granulation benutze ich als ein ausgezeichnetes Kriterium zur Bestimmung der Stärke der Regeneration. Bei stürmisch einsetzenden Eisenwirkungen ist das Blutbild von ihnen ganz überschwemmt; insbesondere ist dann jeder Makrozyt vital granuliert.

Normoblasten finde ich bei schweren Graden der Anämie (um 30% Hb.) fast regelmäßig. Auf Eisen steigt ihre Zahl um das Vielfache. Freilich ist auch dann ihre Zahl nie groß, und man kann nicht von einer Blutkrise sprechen, selbst dann nicht, wenn fast jedes R. regenerative Zeichen besitzt.

Die Angabe vom Vorkommen von Megaloblasten (einige ältere Literaturangaben; auch Arneth) ist sicher irrig und dadurch zwingend widerlegt, daß ich beim Studium von vielen Hunderten von Blutpräparaten nie auch nur einen Megalozyten gesehen habe.

Kernreste in Erythrozyten sind nicht selten. Einmal konnte ich auf 500 L. 62 R. mit Kernresten zählen, bei beginnender Fe-Therapie.

Hochgradig herabgesetzt sind die *Volumenprozente* der korpuskulären Elemente, z. B. in eigener Beobachtung auf 25,5, 29, 32,5, gegen normal 44, und auch das *durchschnittliche Volumen der R.* selbst ist erheblich erniedrigt (vgl. Beispiele S. 69) und bleibt sogar bei Remission mit 100% Hb. noch abnorm tief.

Die *Hb.-Füllung* auf Beispiele dieses verminderte durchschnittliche Volumen kann lange normal bleiben, sinkt aber als Insuffizienzerscheinung des Knochenmarkes regelmäßig bei schweren Fällen.

b) Die *Leukozyten* zeigen bei Chlorose in meinen eigenen systematischen Beobachtungen normale oder subnormale Werte; aber zeitweise kommen Leukozytosen als myeloische Reaktionen vor mit 10—13000 L.

Besonders deutlich sieht man solche vorübergehende oder auch einige Zeit anhaltende Vermehrungen auf Eisen- oder Arsenverordnung, aber auch ohne ersichtliche äußere Ursache, offenbar als vom Organismus selbst aus erfolgende Reaktionen.

Da nun ein großer Wechsel in solchen Reaktionen und folgenden oder vorausgehenden Insuffizienzerscheinungen besteht, so bietet die gleiche Patientin im Laufe oft kurzer Zeit sehr verschieden hohe Leukozytenzahlen in bezug auf die Gesamtzahl wie auch in bezug auf die einzelnen Leukozytenarten.

Das Problem muß daher vom Gesichtspunkte biologischer Reaktionen aus geprüft werden, und es hat keinen Sinn, wie man das bisher getan hat, zu sagen, bei Chlorose findet man hohe oder niedrige Werte dieser oder jener Zellart; auch sind alle Durchschnittswerte unrichtig und irreführend, weil sie tatsächlich bestehende Verschiedenheiten verdecken.

Bei solchen Reizerscheinungen der Knochenmarksfunktion trifft man dann eine neutrophile Leukozytose (bis 8000 N.), einige Myelozyten und Metamyelozyten, eine starke Zunahme der Blutplättchen, vereinzelte Normoblasten, öfters Erythrozyten mit Kernresten und Jollykörpern, eine starke Zunahme von polychrom., punktierten und vital granulären R.

Myelozyten sieht man bei Chlorose fast ausschließlich bei derartigen Reaktionen und auch dann gewöhnlich sehr spärlich. Meist liegen kleine, reife Myelozyten, ganz vereinzelt unreife vor. Die Neutrophilen sind je nach der Knochenmarksreizung vermehrt, normal oder in torpiden Stadien auch stark vermindert. Stabkernige Zellen finden sich nur bei Komplikationen. Vakuolisierte N. sah ich nur äußerst vereinzelt. Es fehlen also alle toxischen Einflüsse.

Über die Eosinophilen ist schwer etwas Allgemeines zu sagen, da auch sie sehr von allerlei außerhalb der Bleichsucht liegenden Momenten abhängig sind; doch kommen sie in torpiden Stadien augenscheinlich spärlich und mit der Reaktion auf Arzneimittel und folgender Besserung vermehrt vor.

Von Türk ist eine deutliche Mastzellenvermehrung (1—$2^1/_2$%) für die meisten Chlorosen notiert. Auch ich finde niedrige Werte als seltene Ausnahme

und recht oft Vermehrung auf 0 8—1,5%, höchstens 1,9%; besonders zeigen alte chronische Chlorosen hohe Werte.

Für die Monozyten kann ich auch bei langdauernden Beobachtungen keine großen Schwankungen finden; dagegen ist als sehr bedeutsamer Befund eine *Lymphozytenverminderung* für den ganzen Verlauf der Chlorose und damit eine ausgesprochene *Hypofunktion* des *lymphatischen Apparates* festzustellen. Ich finde diese Lymphopenie nahezu ganz gesetzmäßig. Sie ist am stärksten in den schweren Stadien der Chlorose und nähert sich normalen Werten mit Verschwinden der Blutarmut, obwohl auch jetzt vielfach nur subnormale Zellen erreicht sind. Zwei eigene Beobachtungen bilden bisher die einzige Ausnahme; doch handelte es sich um nahezu abgelaufene Chlorosen (29. und 32. Jahr), ohne Anämie und auch jetzt nur um vorübergehende Befunde der ℒ.-Zunahme bei Komplikationen.

Als Beispiel der ℒ.-Verminderung diene eine 21jährige, anamnestisch und klinisch klassische Chlorose (Ödeme nur anfangs Mai):

12. V. 1917.	Hb. 28	R. 2,88	F.-I. 0,5	L. 6311	ℒ. 14,5 = 915	η 2,3
18. V. 1917.	„ 43	„ 3,54	„ 0,54	„ 6600	„ 13,9 = 917	„ 2,95
30. V. 1917.	„ 69	„ 4,58	„ 0,66	„ 7288	„ 18,6 = 1356	„ 3,35
13. VI. 1917.	„ 73	„ 4,50	„ 0,77	„ —	„ 19,5 = —	„ —
14. XII. 1917.	„ 87	„ 5,18	„ 0,85	„ 5710	„ 17,7 = 1010	„ 4,25

Auch bei verschleppten Chlorosen um das 30. Jahr, bei denen erhebliche Beschwerden im Gegensatz zu der mäßigen, aber nie ganz zu behebenden Anämie standen, sah ich ℒ.-Verminderung über 4 Jahre (bei 6 Untersuchungen ℒ. 15,2—21,5% und absolut nie über 1350 ℒ.).

Lymphozytenabnahme ist auch in der Literatur ab und zu, so besonders von Strauss und Rohnstein, erwähnt. Eine wirkliche, absolute Lymphozytose konnte ich auch in der Literatur nie finden, außer für abgelaufene Fälle (Türk).

Von besonderer Bedeutung erscheint mir die Tatsache, daß wir also auch bei der vollen Remission (100%) Hb. und bei der klinischen Heilung der Chlorose keine Lymphozytose erhalten, ein prachtvolles Argument für die Abwesenheit aller infektiösen oder toxischen Ursachen (keine postinfektiöse oder posttoxische Lymphozytose wie sonst).

Es ist kaum denkbar, diese ℒ.-Abnahme als Allgemeinstörung anzusehen, so daß ich ein Versagen hormonaler Regulation für maßgebend halte.

Ganz ähnlich wie die ℒ. und die jungen unreifen R. schwanken auch die *Blutplättchen*, die man bei myeloischen Reaktionen oft gewaltig vermehrt antrifft. Sie sind in torpiden Stadien spärlicher, sogar spärlicher als dem Normalwert entspricht; nie jedoch besteht eine bedeutende Plättchenverminderung. Im allgemeinen ist die Zahl bei Chlorosen hoch; doch muß auch diese Frage nach biologischen Gesichtspunkten der Reaktionskraft beurteilt werden.

Von großer Wichtigkeit sind mir die *Verhältnisse des Serums*, die ich in der Arbeit Frohmaier habe schildern lassen. Während man früher (namentlich Grawitz) das Bestehen einer Hydrämie bestritt oder nur für sehr schwere und komplizierte Fälle gelten lassen wollte, konnte ich bei einwandfreier Diagnosestellung und mit einwandfreier Technik fast stets deutliche Eiweißverminderung feststellen.

Auch hier sind zur wissenschaftlichen Prüfung Serienuntersuchungen unumgänglich. Sie zeigen, daß mit der Besserung der Eiweißgehalt oft in großen Sprüngen zunimmt, mit verschwindenden Ausnahmen ansehnlich ansteigt und beim Verfolgen der Krankheit über Jahre mit den Rezidiven wieder herabsinkt.

Dabei handelt es sich bestimmt nicht lediglich um Änderungen, die von der Nahrungszufuhr abhängig sind; auch besteht weitgehende Unabhängigkeit vom Vorhandensein oder Verschwinden oder Fehlen von Ödemen.

27. X. 1914: Hb. 39, R. 3,84, F.-I. 0,44, η 2,37, Serum sehr hell, leichte Ödeme, Serum $\eta_1 = 1,51$, Refr. 49,5 = 6,0% Eiweiß und 65 : 35 Alb. : Glob.

20. XI. 1914: Hb. 75, R. 4,87, F.-I. 0,69, η 3,8, Serum abnorm blaß, Ödeme weg, Serum $\eta_1 = 1,66$, Refr. 55,9 = 7,4% Eiweiß und 65 : 35 Alb. : Glob. Nachher rasch 90% Hb.

Bei dem von der Patientin selbst nicht bemerkten Rezidiv (nach 3$^1/_2$ Jahren) am 11. II. 1918: Hb. 60, R. 4,668, F.-I. 0,64, L. 5500, η 3,4, Serum abnorm blaß, η_1 wieder 1,68 und Refr. 55,9 = 7,4% Eiweiß und 60 : 40 Alb. : Glob.

Von besonderer Bedeutung ist alsdann der Nachweis, daß bei Chlorose, im Gegensatz zu toxogenen Anämien, das Mischungsverhältnis zwischen den Albuminen und Globulinen im Serum und Plasma ein vollkommen normales ist und auch bei der schwersten Anämie keine Änderung erfährt. Es ist daher charakteristisch, daß mit der Besserung und Heilung des Anfalles das Eiweiß unter völliger Innehaltung des normalen Eiweißmischungsverhältnisses steigt (Naegeli).

Von praktischer Bedeutung ist endlich die Erfahrung, daß jede schwere oder erhebliche Chlorose ein *ganz blasses, wäßriges Serum* aufweist (Naegeli), daß dann mit der Besserung allmählich fast normale, schließlich normale und endlich bei weitgehendster Besserung übernormale Serumfärbung erreicht wird. Auch Spätchlorosen mit mäßiger Anämie weisen in der Regel eher übernormale dunkle Serumfarbe auf. Schließlich schießt auch hier die Reparation wie beim F.-I. und der R.-Zahl über das Ziel hinaus (Weigertsches Gesetz).

In neuen Beobachtungen konnte ich den ganz abnorm niedrigen Bilirubingehalt des Serums nachweisen.

Nachdem die genauen Refraktionsuntersuchungen mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer das fast regelmäßige Vorliegen von Hydrämie mir ergeben haben, vermag ich den Ergebnissen mit den älteren, unexakten Methoden der Bestimmung von spez. Gewicht und Trockenrückstand keinen Wert mehr beizulegen.

Plasma und R.-Volumina ergeben mir stets *Polyplasmie mit Hydrämie*; aber diese Polyplasmie ist offenkundig nur ein sekundärer Prozeß, um eine Abnahme des Gesamtblutvolumens zu verhindern.

Nun wird aber von einer Anzahl Autoren auch eine eigentliche Vermehrung der Gesamtblutmenge (S. 80) angenommen (bei den Bestimmungen mit gasanalytischen Methoden), so von L. Smith 10,8% des Körpergewichtes statt 5%, ebenso von Plesch und von Oerum, der zuweilen nur eine prozentige Hb.-Abnahme, aber keine absolute findet.

Ich habe schon oben (S. 80 u. 81) meine großen Zweifel an der Richtigkeit dieser Untersuchungstechnik geäußert; denn es ist unfaßbar, daß man nur wegen Polyplasmie, aber bei absolut normalen Hb.-Werten (!), so enorme Regenerationsbestrebungen bei Chlorose an den R. finden kann, wie ich sie so eindrucksvoll unter dem Einfluß der Therapie habe finden können. Sie beweisen direkt die sehr erhebliche Abnahme des funktionsfähigen Hb. und beleuchten mithin die Unzuverlässigkeit der gasanalytischen Methodik.

Auch v. Noorden erklärt die Resultate dieser Untersuchungen für höchst merkwürdig, methodisch nicht einwandfrei und vorläufig nicht glaubhaft.

Bekannt ist ferner die starke Flüssigkeitsabgabe mit Heilung der Chlorose. Diese Tatsache hat jetzt nichts Sonderbares mehr; sie erklärt sich aus der Serumhydrämie und aus Präödemen.

Sicher belegen kann ich mit meinen Untersuchungen die Tatsache, daß die Ödeme weitgehend unabhängig von der Hydrämie bestehen, daß selbst bei starker Hydrämie alle sichtbaren Ödeme fehlen und selbst bei mäßiger Verwässerung stark vorhanden sein können.

Niemals können hämolytische Prozesse gefunden werden. Die oft extrem blasse Serumfarbe beweist vielmehr den geringen Hb.-Untergang oder vielleicht eher noch die sofortige weitgehende Ausnutzung der Blutfarbstoffderivate beim physiologischen Blutuntergang zum Neuaufbau von Erythrozyten.

Pathologische Anatomie.

Da die Chlorose eine heilbare und mit der Zeit auch von selbst ausheilende Krankheit ist, so liegen Sektionsbefunde nur infolge von komplizierenden Affektionen vor. Daher fehlen fast alle eingehenden Untersuchungen über die blutbildenden Organe.

Hypothese der Hypoplasie des Gefäß- und Genitalsystems.

Dagegen hat es nicht an Stimmen gefehlt, die doch von einem pathologisch-anatomischen Substrat derChlorose reden wollten. Zunächst hatte Rokitansky darauf aufmerksam gemacht, daß bei Frauen mit schweren und unheilbaren „Chlorosen" Hypoplasien des Gefäßsystems und der Genitalien vorhanden seien, und namentlich Virchow hatte auf die Kleinheit des Herzens, die enge Aorta („Aorta chlorotica"), den unregelmäßigen Abgang der Interkostalarterien hingewiesen. Später wurden diese autoritativen Angaben derart verallgemeinert, daß die Bleichsucht direkt als Folge einer kongenitalen Mißbildung erklärt wurde.

Diese Auffassung ist vollkommen haltlos; denn es handelt sich in den Fällen von Virchow und ebenso in später mitgeteilten gar nicht um Chlorosen. Auch bei schwersten Formen von Amenorrhöe und Hypoplasie der Genitalien ist von v. Noorden, Sabrazès - Muratet und mir nicht einmal Anämie gefunden worden. Für die Entstehung der Bleichsucht können derartige Veränderungen gar nicht in Betracht fallen.

Von Wert ist endlich noch eine Angabe von Birch - Hirschfeld, daß er bei zwei Sektionen infolge von Embolie der Art. pulmonalis bei Chlorose keine fettige Degeneration im Herzmuskel. Leber und Nieren gefunden habe. Solange man aber nicht weiß, ob dies Verhalten auch den schweren Fällen von Chlorose nicht zukommt (bei Birch - Hirschfeld fehlen Angaben über den Grad der Anämie), so kann daraus kein Gegensatz zur Biermerschen Anämie konstruiert werden.

Bei einem 18jährigen Mädchen, das in einem auswärtigen Krankenhause plötzlich an Embolie des Stammes der A. pulmonalis gestorben war (Hb. war von 31 auf 39% gestiegen), wurden Leber und Nieren blaß, Milz nicht vergrößert, Knochenmark normal gefunden. In Schnittpräparaten traf ich nirgends Siderosis und keinerlei Organveränderungen.

Diagnose.

Die Diagnose der Bleichsucht ergibt sich aus:

1. *Anamnese:* Erstes Auftreten des Leidens in der Zeit der Pubertät des Weibes, ohne irgendwie sicher erkennbare äußere Ursachen. Schwankender Verlauf mit Spontan- oder medikamentösen Besserungen, die Heilungen vortäuschen können. Rückfälle besonders im Frühjahr oder im Herbst, ebenfalls ohne sicher feststellbare äußere Ursachen. Ausbleiben oder Schwächerwerden der Menses mit den Rückfällen. Hauptklagen: Mattigkeit, großes Schlafbedürfnis, trotz guten und vielen Schlafes, Appetitverlust, Blässe, Arbeitsunfähigkeit, Kopfweh, Schwindel, Herzklopfen, Ödeme. Sinken der Hb.- und R.-Werte.

2. *Konstitution:* Fast immer handelt es sich nicht um zarte, magere, schwächliche Mädchen, sondern eher um große Personen mit langem Knochenwachstum und auffallend starkem, oft virilem Knochenbau, breiter, tiefer Brust, mit starkem Fettansatz und gut entwickelter Muskulatur. Diese Konstitutionen und die Bleichsucht zeigen meist ausgesprochene Vererbung. Die Angabe von Tandler über kurze Beine bei sehr früh eingetretener Bleichsucht halte ich für irrig.

3. *Klinischer Befund:* Die körperliche Untersuchunge ergibt außer den allgemeinen Erscheinungen der Anämie nichts Abnormes. Der Urin zeigt keine Urobilinkörper und keine Diazoreaktion. Der Lungenbefund ist auch im Röntgenbild normal.

4. *Blutbefund:* Es findet sich eine Anämie von sekundärem Typus mit dominierend kleinen und blassen R. mit stets erniedrigtem F.-I. und erniedrigtem R.-Volumen, wobei die Erniedrigung parallel der Schwere der Anämie geht. Die L. zeigen absolut niedrige Werte der $\mathfrak{L}$., sonst aber nichts wesentlich Abnormes. Die Kerne der N. bieten keine toxisch bedingten Einwirkungen. Die Blutplättchen sind nie stark vermindert. Das Serum ist blaß, farbstoffarm, hydrämisch. Diese Hydrämie vergeht mit der Besserung. Die Albumin-Globulin mischung ist stets normal.

5. *Ausgeschlossen* muß sein eine Anämie durch größere Blutverluste, Infektion, Intoxikation oder Hämolyse: also müssen Benzaldehyd- und Diazoreaktion negativ ausfallen, das Serum farbstoffarm, im Stuhl Blut nie nachweisbar sein, müssen höhere Temperaturen (außer bei Thrombose) fehlen und ebenso alle infektiös toxischen Veränderungen an den Blutzellen.

Für die Diagnose muß das Gesamtbild verlangt werden; insbesondere ist der charakteristische, wenn auch nicht pathognomische Blutbefund ganz unerläßlich. Jedes andere Blutbild schließt mindestens eine unkomplizierte Chlorose aus. Von größtem Wert für die Klärung zweifelhafter Fälle ist die systematische Verfolgung des genauen Blutbefundes über längere Zelt, unter voller Beachtung aller klinischen Erscheinungen.

Differentialdiagnose.

Das ungeheure Heer der irrtümlich als Chlorosen behandelten Patienten besteht größtenteils aus *Scheinanämien*, ohne jede nennenswerte Blutveränderung, mit allerlei vagen oder allgemeinen Klagen, unter denen Müdigkeit, Unlustempfindungen, Kopfweh, leichter Schwindel, Magen-Darmstörungen im Vordergrunde stehen. In der großen Mehrzahl der Fälle handelt es sich um *funktionelle Neurosen.* Die Abgrenzung gegenüber Bleichsucht ist bei eingehender Blutuntersuchung leicht, mindestens für Kranke um die zwanziger Jahre, und bei Beachtung der Tatsache, daß eine Remission der Bleichsucht vorliegen könnte. Schwieriger ist der Entscheid gegenüber Spätchlorosen.

Die zweite große Gruppe, die irrig zur Chlorose gezählt wird, enthält *leichte Tuberkulosen.* Auch hier liegen meist keinerlei Blutveränderungen vor. Bei einem kleinen Bruchteil freilich können mäßige Anämien gefunden werden.

Für Tuberkulose sprechen selbstverständlich deutliche Lungenbefunde, wobei besonders stets auch die Röntgenuntersuchung heranzuziehen ist, Fieber und Schweiße, positive Diazoreaktion, Lymphozytose, normale, statt abnorm blasse Serumfarbe, Erhöhung der Globulinkomponente, Abmagerung, länglicher schmaler Thorax, während das gute Fettpolster der Bleichsüchtigen seit alters her bekannt ist.

Besonders verdächtig erscheint mir die Angabe einer Patientin mit vermuteter Chlorose, daß sie nicht, wie das sonst so typisch ist, ausgezeichnet schlafe. Gerade dann liegt meist latente Tuberkulose vor.

Große, oft längere Zeit unüberwindbare Schwierigkeiten entstehen bei der *Kombination von Chlorose mit Tuberkulose.* Hier kann nur das Studium eines längeren Verlaufes wissenschaftliche Klarheit bringen, insbesondere die Prüfung auf Rezidive in der Frühjahrs- und Herbstzeit, dann die Art und die Stärke der Eisenwirkung, die Berücksichtigung konstitutioneller und innersekretorischer Momente.

Im allgemeinen leichter fällt die Erkennung einer *andern Anämie* als der zuerst vermuteten chlorotischen.

Hier ist aufs eingehendste und wiederholt der ganze klinische Befund und die Anamnese zu prüfen, dann die Art der Blutveränderung.

Eine Anämie mit normalem Färbeindex oder dunklem Serum, oder erhöhtem Globulinwert mit dauernder neutrophiler Leukozytose, mit Aneosinophilie oder großer Plättchenarmut oder pathologischen Formen der *L*. mit zahlreichen stabkernigen N., oder positiver Diazo- oder Benzaldehydreaktion, oder andauernd starker Regeneration, oder deutlicher Lymphozytose ist keine Chlorose, oder doch keine reine Chlorose. Einen fehlenden Eisenerfolg unter richtiger Therapie halte ich als fast sicheres Kriterium gegen das Vorliegen von Chlorose.

Ich habe zweimal bei anscheinender Chlorose (vor Kenntnis der heutigen Symptomatologie) keine Eisenheilung erreicht. Der spätere Verlauf zeigte durch das Auftreten eines großen Milztumors in beiden Fällen, daß keine Chlorose vorgelegen hatte.

Gegen chlorotische und für andersartige Anämie spricht ferner das Auftreten von Lymphknoten- oder Milzvergrößerung, dann die Entstehung der Anämie zu einer andern als der Pubertätszeit. Vgl. ferner die Ausführungen auf S. 289.

Früher sind offenkundig oft *chronische Ulcus ventriculi-* und *Ulcus duodeni-Erkrankungen* als Bleichsucht angesehen worden. Hier ist die Anämie etwas ungewöhnlich Häufiges. Eisenerfolge kommen vor; ich habe sogar glänzende erlebt, wenn sicher keine Chlorose mitspielte.

In der Differentialdiagnose treten bei Ulkus die Magenbeschwerden viel stärker hervor, während sie bei Chlorose doch gering sind und auf Bettruhe und Eisen rasch zurückgehen.

Wenn in der Literatur früher starke Magenerscheinungen für Bleichsucht angegeben sind, hat es sich wohl immer nicht um Bleichsucht, sondern um Ulkus gehandelt. Wenigstens ist es mir geradezu auffällig, wie geringfügig bei meiner Serie sicherer Chlorosen die Verdauungsbeschwerden lauten.

Früher hielt man die Entstehung von Ulcus ventriculi bei Chlorose für häufig, so besonders Niemeyer (6. Aufl. 1865), v. Noorden, Morawitz 1912. Aber Türk und ich sahen die Kombination nie, und Strümpell, Bauer 1912 und manche französische Autoren erklären direkt, daß Ulkus und Chlorose miteinander nichts zu tun hätten.

Differentialdiagnostisch ist der Nachweis von okkultem Blut, das Röntgenbild und die Abmagerung und bleibende Magerkeit entscheidend.

In einzelnen Fällen kann eine *chronische Nephrose* mit fehlender oder sehr geringer Eiweißausscheidung wegen des Bestehens von großer Blässe und erheblicher Anämie dem Erkennen Schwierigkeiten machen.

Ausgeschlossen ist eine Bleichsucht, wenn die Anämie auf die Kindheit zurückgeht oder erst nach dem 25. Jahre zum ersten Male aufgetreten ist.

Es ist ferner an Anämie durch überstandene Infektionskrankheiten oder Intoxikationen oder verborgene Blutungen zu denken. Sehr starke Mensesblutungen sprechen sehr erheblich gegen Chlorose. Die gefundene Anämie ist dann wohl fast immer eine posthämorrhagische.

Verlauf und Prognose.

Reine Chlorose ist eine leicht zu heilende Krankheit. Heilung ist bei geeigneter Behandlung in einigen Wochen sicher zu erwarten; oft sind die Fortschritte in 3 Wochen ganz wunderbare.

Freilich gibt es schwerere Formen der Chlorose, die nicht ambulant behandelt werden können. Nur bei völligem Aussetzen der Arbeit und bei länger durchgeführter Bettruhe ist ein Mißerfolg der Therapie und die Verschleppung der Chlorose zu vermeiden.

Komplikationen, wie ganz besonders Venenthrombose oder leichte Tuberkulosen, verzögern natürlich wesentlich die rasche Genesung und können sogar den Tod herbeiführen. Am gefährlichsten ist die Thrombose, die wiederholt zu tödlicher Lungenembolie geführt hat.

Otten findet 3% Thrombosen und hat einen Todesfall wegen Thrombose des Sinus longitudinalis. Gleichzeitig (!) war ein Tonsillarabszeß im Ablaufen vorhanden.

Endlich ist auch bei typischer, unkomplizierter Chlorose die Heilung in bezug auf die Dauer insofern eine unsichere, als gewöhnlich später Rezidive auftreten, die freilich einer neuen regelrechten Behandlung keinen bedeutenden Widerstand entgegensetzen.

Das Eintreten der Rezidive ist nicht vorauszusagen, aber bei schweren Fällen weit eher zu erwarten. Bei manchen Patientinnen treten alljährlich mit großer Regelmäßigkeit solche Rückfälle auf.

Therapie.

In der Therapie beherrschen seit den begeisterten Empfehlungen Niemeyers *Eisenpräparate* das Handeln des Arztes. Alle anderen Mittel treten dagegen fast vollständig zurück.

Seitdem ich durch *hohe Dosen von Ferr. reduct. 0,2, 5—10 mal täglich glänzende Erfolge* gesehen, wende ich alle anderen Eisenpräparate nicht mehr an. Jetzt gelingt die Heilung oder doch die zeitweilige Kompensierung von chlorotischen Anämien, die Jahrzehnte jeder Behandlung gespottet hatte. Die Erfolge dieser Behandlung sind oft glänzende und rufen das Erstaunen aller Angehörigen und Bekannten hervor. Nie habe ich dabei eine ungünstige Einwirkung auf Magen oder Darm gesehen. Selbst bei blutendem Ulcus ventriculi verursacht die hohe Eisendosis keine Beschwerden. Sie wird auch von Gesunden gut vertragen, macht hier aber (siehe die Studie von Bendel aus meinem Institut), wie zu erwarten stand, keine Hb.- oder R.-Zunahme.

Leichtere Fälle können freilich durch Bettruhe, eisen- und eiweißreiche Nahrung, ferner namentlich auch durch Anregung des Stoffwechsels mit hydrotherapeutischer Behandlung, Schwitzkuren, Massage usw. gebessert und bei der natürlichen Heilungstendenz des Leidens geheilt werden. Für die schweren Formen der Chlorose kommt man aber damit allein nicht aus. Gewöhnlich erfolgt zunächst eine leichte Besserung des Blutbefundes und eher noch des Allgemeinbefindens; aber rapide und entscheidende Fortschritte treten erst auf, wenn das Eisen seine Einwirkung entfaltet (s. besonders die sorgfältigen vergleichenden Studien von Wandel aus der Quinckeschen Klinik).

In leichten und mittelschweren Graden der Bleichsucht ist der Erfolg der Eisenmedikation an sich allein schon oft so groß, daß die richtige Verordnung und Durchführung der Eisentherapie fast immer vollkommen genügt. Man braucht deshalb solchen Patienten nicht die Entfernung aus ihren Erwerbsverhältnissen vorzuschlagen, und die Empfehlung der weitaus teureren, umständlichen und zeitraubenden physikalischen Behandlungsweise läßt sich nicht rechtfertigen, wenn man auf so einfachem Wege viel schneller dasselbe Ziel erreicht.

Einen überzeugenden Beweis für die Richtigkeit dieser Tatsache, daß Eisen allein in den meisten Fällen genügt, erkenne ich darin, daß die Zahl der Bleichsüchtigen, die ärztliche Behandlung aufsuchen, heute im Verhältnis zu der Zeit vor 20 und 30 Jahren eine geradezu kleine geworden ist. Die in allen Zeitungen angepriesenen Eisenmittel finden überall reißenden Absatz, und so ungeeignet diese Eisenbehandlung oft auch durchgeführt wird, so hat sie allein als sprechenden Beweis für die Wirksamkeit des Metalls die außerordentlich große Einschränkung der ärztlichen Tätigkeit zur Folge gehabt. In Städten mag dies vielleicht etwas weniger der Fall sein; hier ist ein so sicherer Vergleich, wie man ihn auf dem Lande vornehmen kann, aber auch fast unmöglich. Von allen Seiten wird inzwischen ebenfalls die Abnahme der Chlorosenfälle in ärztlicher Behandlung bestätigt. Natürlich ist aber zu berücksichtigen, daß die Ärzte heute in der Stellung der Diagnose skeptischer geworden sind.

Bei schweren Fällen unterstützen die Eisenbehandlung:

1. Bettruhe. Damit werden viele Beschwerden der Kranken rasch und dauernd beseitigt. Auch in den leichten Graden der Krankheit ist Verlängerung des Schlafes, Ruhe am Nachmittag oder an freien Tagen anzuraten.

2. Ernährung. Zur Beseitigung der dyspeptischen Komplikationen empfehlen sich kleine aber häufige Mahlzeiten. In der Nahrung soll Eiweiß eine Hauptrolle spielen, und besonders sollten schon beim Frühstück Fleisch und Eier genossen werden. Die Aufnahme von Milch ($^1/_2$—1 Liter) ist anzuraten, wegen der diuretischen Wirkung und des Einflusses auf die Azidität des Magens.

Otten empfiehlt wenig Flüssigkeit, keine Suppen, 600 ccm Milch pro die, 4 Eier, Fleisch und Gemüse, steigt später auf 6 Eier und 1250 ccm Milch, beschränkt aber bei „schwammigen" Chlorosen die Flüssigkeit auf $^3/_4$—1 Liter.

Bei Patientinnen, deren Körpergewicht abgenommen hat, soll man hauptsächlich durch Fette (Butter, Rahm usw.) auf eine Zunahme tendieren; denn es ist unzweifelhaft, daß wohlgenährte Patientinnen viel rascher sich erholen. Gemüse und Früchte sollen in der Ernährung eine erhebliche Rolle spielen.

3. Als hydrotherapeutische Prozeduren kommen in Betracht besonders kalte Abwaschungen am Morgen mit nachfolgendem Frottieren, Kohlensäurebäder, ferner gewöhnliche warme Bäder von 28° R., etwa zweimal in der Woche.

4. Schwitzprozeduren, besonders als Lichtbäder, üben vielfach einen sehr günstigen Einfluß aus. Einmal beseitigen sie rasch die überschüssigen Plasmamengen der Gewebe, andererseits sind sie von kräftiger Einwirkung auf den Stoffwechsel.

Die *Wirkung des Eisens* beruht, wie ich heute beweisen kann, auf einer *Reizwirkung auf die Erythropoese des Knochenmarkes*; freilich hatte Erich Meyer diese Theorie als nicht genügend begründet hingestellt. Wir sahen aber auf Eisen so enorme Knochenmarksreaktionen, daß alle anderen Erklärungen heute verlassen werden müssen. Dabei habe ich in der Arbeit von Dora Bendel gezeigt, daß auf Gesunde selbst ganz hohe Eisendosis nicht die geringste Einwirkung auf die Erythropoese entfaltet, daß weder Hb.- noch eine R.-Zunahme eintritt, noch jugendliche Zellen erscheinen, und daß auch die Leukopoese nicht reagiert. All dies sind weitere Beweise für die Reizwirkung des Eisens bei Anämie. Denn normal tätige Organe in guter Regulation (!) sprechen auf Reizmittel nicht an, wie Fiebermittel die normal und gut regulierte Körpertemperatur auch nicht beeinflussen.

Ziegler denkt an Zerstörung von R. und daran anschließende gesteigerte reparatorische Wucherung. Harnack (1883) und nach ihm Morawitz glauben, daß das Eisen nicht auf die Erythropoese, sondern auf das Grundleiden einwirke. Dagegen läßt sich sagen, daß Eisen auch bei zahllosen anderen Anämien in elegantester Weise wirksam ist.

Ich verweise auf eine eigene Beobachtung (s. 2. Aufl.), bei der die Blutbildung bei Magenkarzinom wieder fast völlig normal geworden ist und alle blassen Zellen verschwanden; dann auf zahlreiche chronische, torpide, posthämorrhagische Anämien nach andauernden schweren Myomblutungen, Fälle, die in geradezu glänzender Weise reagierten.

Eine Begünstigung der Regeneration des Blutes unter Eiseneinfluß bei künstlich anämisch gemachten Tieren hatten auch Hoffmann (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pathol. **160**) und Franz Müller (Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. **164**) angegeben, andere Autoren, zuletzt noch Zahn (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**) bestritten; ebenso fand Laache eine Beschleunigung bei posthämorrhagischer Anämie, ferner Gerhardt bei akuten schweren Blutverlusten. Auch bei Karzinomanämie hatten schon Malassez und Laache Besserungen gesehen, und Gerhardt konnte in 4 Monaten das Hb. von 30 auf 53 und die R. von 2,2 auf 4,5 hinaufbringen, trotzdem ein anfänglich kaum fühlbarer Magentumor inzwischen faustgroß geworden war. Man darf daher selbst bei weitgehender Besserung unter Eisen ein Karzinom nicht ausschließen.

Aus all diesen Beobachtungen muß also doch der Schluß gezogen werden, daß Eisen direkt auf die Erythropoese wirkt und daß daher sein Angriffspunkt auch bei der Chlorose am gleichen Orte zu suchen ist.

In letzter Zeit hat sich auch Asher (Zeitschr. f. Biol. **71**, 107. 1920) für die Reizwirkung des Eisens auf das Knochenmark ausgesprochen.

Es ist aber klar, daß nur Studien bei der Chlorose selbst sichere Auskunft geben können. Zu diesem Zwecke habe ich den Einfluß der Eisenbehandlung nach morphologisch-biologischen Gesichtspunkten im Blute der Patientinnen geprüft und zu meiner Überraschung *schon am 2. und 3. Tage der Eisenmedikation außerordentlich starke Umwälzungen* im Sinne einer *höchst aktiven Hyperfunktion des Knochenmarkes* gesehen.

Daß solche Befunde früher nicht bekannt waren, ist wohl darin begründet, daß man eine so rasche Beeinflussung der Blutbildung unter Eisen nicht für möglich gehalten hat.

Gerade die außerordentlich rasche und stark einsetzende Neubildung im Knochenmark beweist aber meines Erachtens zwingend die *direkte Beeinflussung der Erythro- und Leukopoese.*

Beispiel: 21jähriges Mädchen, große Müdigkeit jedes Frühjahr und jeden Herbst, seit dem 15. Jahr blaß, in letzter Zeit Verschlimmerung, sehr viel Kopfweh, Flimmern vor den Augen, Schlaf sehr gut, morgens immer noch müde, kein Ohrensausen, Atembeschwerden bei der Feldarbeit, Herzklopfen, Seitenstechen, kein Appetit, keine Verstopfung, nie Magenbeschwerden, Menses seit 15. Jahr, immer unregelmäßig, oft $^1/_2$ Jahr ausbleibend, stets schwach. Öfters Fluor albus. Nie Nasenbluten oder andere Blutverluste. Größe 159 cm, Gewicht 114 Pfd.

Befund: Blaßgrünliches Gesicht, Brusthaut alabasterfarben, alle Mucosae sehr blaß, Zunge rein, sehr blaß, starkes Nonnensausen. Herz keine Dilatation, starke systolische Geräusche, Milz nicht groß, Urin kein abnormer Befund, Diazo- und Benzaldehydreaktion negativ, Röntgenbild nur rechts Herz etwas vergrößert, Aortenbogen sehr deutlich, Hilus normal. Psychisch keine Spur von Nervosität, typisch feminines Wesen.

16. XII. 1916.	Hb. 29	R. 3,0	F.-I. 0,5	L. 8933	η 2,2	Serum	extrem blaß
19. XII. 1916.	„ 32	„ 3,3	„ 0,5	„ 12000	„ 2,4	„	„ „ (Fe-Wirkung!)
13. I. 1917.	„ 71	„ 5,02	„ 0,7	„ 3950	„ 3,6	„	normal
7. II. 1917.	„ 83	„ 5,922	„ 0,7	„ 6870	„ 4,5	„	eher hochnormal
1. III. 1917.	„ 95	„ 5,712	„ 0,9	„ 10400	„ 4,4	„	unt. Grenze d. Norm
13. XII. 1917.	„ 63	„ 3,726	„ 0,85	„ 4644	„ 3,25	„	ganz abnorm hell. Rückfall
21. I. 1918.	„ 86						

16. XII. 1916. Normobl. 0,2, Metamyel. 0,2, N. 84,7, Eos. 0,2, Ma. 0,4, Monoz. 4,0, $\mathfrak{L}$. 10,3, Plättchen normal, dominierend kleine blasse R., viel polychrom., keine punktierte. Jollyk. o.; Ringk. o.

19. XII. 16. Auf Eisen *Normobl. 0,8, Myelozyten 0,4, Metamyel. 0,5*, N. 75,4, Eos. 1,0, $\mathfrak{L}$. 16,9. Plättchen sehr reichlich, Rote wie vorher, aber *Zahl der polychr. 27 fach vermehrt, fein punktierte R. massenhaft, Jollyk. sehr oft, Ringk. oft, Zellen mit kleinen Kernresten reichlich*, Monoz. 6,5.

13. I. 17. Normobl. 0 und später nie. Myelozyten ebenso. N. 64,8, Eos. 2,3, $\mathfrak{L}$. 26,4, polychr. R. o! (ebenso bis 13. XII.), punkt. R. 0 (auch später 0), Jollyk. und Ringk. nie mehr.

Man erkennt die überaus rasche und gewaltige myeloische Reaktion im weißen und roten Blutbild und ihre völliges Abklingen schon am 13. I. 1917 nach $3^1/_2$ Wochen Eisenbehandlung.

Bei so elektiver Beeinflussung der Blutbildung unter Eisen zu Beginn einer höchst erfolgreichen Kur kann man sich kaum eine andere Vorstellung machen, als daß Eisen sofort direkt in die Blutbildung eingreift.

Ähnliche Resultate habe ich später zahlreich erlebt.

Die Resorption organischer und anorganischer Präparate ist heute vollständig sichergestellt.

Über die Wandlungen und den gegenwärtigen Stand unseres Wissens in der Eisenfrage verweise ich auf das zusammenfassende Referat von Erich Meyer in Asher und Spiro: Ergebnisse der Physiologie 1906.

Früher gab man nach dem Vorschlag v. Noordens 0,1 g metallisches Fe als Tagesdosis, führte eine Kur 6 Wochen lang durch, davon 8 Tage für das Ansteigen der Dosis, 3 Wochen für die volle Dosis 0,1—0,15 und endlich 2 Wochen zur Reduktion der Dosis. Diese Behandlung genügt aber für viele Fälle absolut nicht und muß verlassen werden.

Die Tagesdosis 0,1 g metallisches Eisens ist enthalten in:

Ferr. hydrog. reductum	0,1	(Pulver oder Pillen zu 0,05 tägl. 1—4 mal).
Ferr. sulfur.	0,16	in den Blaudschen Pillen; eine offizinelle Pille mit 0,02 Eisen, daher 3 mal tägl. 1—2 Pillen.

Gewiß hat man schon öfters mit kleinen Eisendosen große Erfolge, aber eine gewisse Anzahl von sicheren Chlorosen bleibt refraktär.

Die eisenhaltigen Mineralwässer werden an den Kurorten nüchtern getrunken, wodurch die relativ geringe Eisenmenge weit mehr zur Geltung kommt. Die Trinkkuren zu Hause sind nicht besonders empfehlenswert wegen der eintretenden Veränderungen des Mineralwassers.

Neben anorganischen Eisenpräparaten spielen heute auch die organischen eine große Rolle und wird der Arzt mit diesen Produkten überschwemmt. Besonders gut bewährt hat sich das Ferratin von Schmiedeberg; 3 mal tägl. 0,5—1,0. Ich hatte mit Triferrin (paranukleinsaurem Eisen) sehr gute Erfolge. (Liq. Triferrini Gehe 200,0 3 mal tägl. 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel).

Besonders wichtig für den Erfolg ist die durchaus regelmäßige, vorschriftgemäße Einnahme der Eisenmittel.

Außer Eisen ist *Arsen* eines der besten Mittel in der Behandlung. Die Arsentherapie kann allein vollkommen zum Ziele führen.

B., 22jährig. Bleichsucht seit 16. Jahr, jedes Frühjahr stark auftretend. Menses stets schwach und aussetzend. Mit 14 und 18 Jahren ärztlich Eisen erhalten. Frühjahr 1917 Rückfall. Müdigkeit, könnte immer schlafen, Mattigkeit, Magenstörungen, Erbrechen. Periode 9 Wochen aussetzend. Nie Ödeme. Hautfarbe schmutzig gelbgrün. Herzgeräusche 0. Sehr geringe afebrile Spitzenaffektion, keine Rasselgeräusche! Etwas Nachtschweiße.— Therapie: Arsacetin 3 mal 0,05.

21. IX. 1917. Hb. 64, R. 4,51, F.-I. 0,71, L. 4600. $\eta = 3{,}2$, Serum fast normalfarben, $\eta_1 = 1{,}61$, Refr. 55,3 = 7,2% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 18,4%, kleine blasse R. vorherrschend.

13. X. 1917. Hb. 84, R. 4,5, F.-I. 0,93, L. 8400, $\eta = 3{,}9$, Serum Mitte Norm, $\eta_1 = 1{,}66$, Refr. 59,3 = 8,1% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 23,8, fast nie blasse R.

Magenbeschwerden verschwunden; nie Fieber; Rasselgeräusche fehlen. Sehr erhebliche Besserung betont. Kopfweh weg. Husten 0. Nachtschweiße sehr wenig. Schlafsucht verschwunden. Periode vor 8 Tagen wieder aufgetreten. Patientin ist munter und frisch; hat nie gelegen und ständig alles gearbeitet! (So angeordnet wegen des Arsenversuches.) Am 3. XI. Hb. 90. Aussehen sehr gut. Befinden als sehr gut erklärt.

16. II. 1918. Hb. 93, R. 4,658, F.-I. 1,0, L. 5677. $\eta = 4{,}1$, Serumfarbe Mitte Norm. $\eta_1 = 1{,}75$ Refr. 59,3 = 8,1% Eiweiß, $\mathcal{L}$. 20,4%, keine blassen R., aber etwas kleine dominieren.

Drohender Rückfall: Habe seit 14 Tagen wieder Kopfweh und sehe blaß aus. Letzte Menses wieder schwach. Nachtschweiße 0. Gewicht von 49,5 (9. VIII. 17) auf 59,2 gestiegen. Aussehen sehr gut, aber blaß und etwas graugrün.

Vielfach wird eine kombinierte Eisen-Arsentherapie durchgeführt. Arsen wird am besten als Arsacetin 0,05, Sacch. alb. 0,3 3 mal tägl. 1 Pulver oder als Liq. Kal. arsenic., allein oder mit Aq. amygd. amar. oder Aq. Cinnamoni usw. in Tropfen gegeben.

Viel im Gebrauch stehen die arsen-eisenhaltigen Mineralwässer von Dürkheim (Maxquelle), Roncegno, Levico und Val Sinestra.

Literatur über Chlorose.

Ich verweise in erster Linie auf die ausgezeichnete Monographie v. Noordens u. Jagics (*Nothnagelsche Sammlung, 2. Auflage 1912*) und die dort vorgenommene Sammlung der Literatur und beschränke mich auf das Zitieren der wichtigeren Arbeiten über Bleichsucht und der neueren Literatur.

Ageron, Kongr. inn. Med. 1896, S. 519. — Alder, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 663. (Hohe Eisendosen, chronische torpide Chlorosen). — Amstad, Inaug.-Diss. Zürich 1910 (Sinusthrombose). — Arneth, S. 324; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 666 (Salzsäure); 1907, Nr. 17. — Bach, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 737. — Bernheim, Journ. des practic. 1908, Nr. 46 (Thrombose, Hirnembolie). — Bendel, Inaug.-Diss. Zürich 1920. Eiseneinfluß auf Gesunde. — Beumer u. Bürger, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **13**, 343. 1913. (Chemie). — Biernacki, Wien. med. Wochenschr. 1897, Nr. 8. — Birch-Hirschfeld, Kongr. inn. Med. 1892, S. 15. — Blondel, Bull. de thérap. 23. IV. 1897. — Bramwell, Clinic. studies 1907 (Männl. Chlorose, Eisenheilung). — Breuer u. Seiller, Wien. klin. Wochenschr. 1903; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **50**. 1903. — Bunge u. Quincke, Eisentherapie. Kongr. inn. Med. 1895. — Cavazza, Policlinico 1901. —

Debove, Gaz. des hôp. civ. et milit. 29. VI. 1903 (Thrombose, Tod). — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 1900. — Délérade et Paquet, Fol. haematol. **9**, 266 (Pferdeblutserumtherapie). — Dieballa, Dtsch. med. Wochenschr. 1896, S. 445. — Dieballa u. Ketly, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **57**. 1896 (Lit.). — Dubnikoff, Inaug.-Diss. Bern 1908 (Larvierte Chlorose). — Duncan, Sitzungsber. d. Akad. Wien **55**. 1867. — Dunin, S. 265. — Engelhardt, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 1233. — Erben, Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902 (Chemie). — Evans, Lancet 14. V. 1904 (Neuroretinitis). — Ferrari, Fol. haematol. **9**, 190 (Männl. Chlorose). — Frohmaier, Fol. haematol. A. **20**, 115. 1915 u. Inaug.-Diss. Tübingen 1915 (Serum). — Gerhardt, Kongr. inn. Med. 1910 (Referat). — Graag, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1596. — Gräber, Inaug.-Diss. München 1888. — Grawitz, Lehrbuch; Fortschr. d. Med. 1898, Nr. 3; Therap. d. Gegenw. 1900, Juni; Dtsch. Klin. **3**. — Gumprich, Inaug.-Diss. München 1901. — Hammerschlag, Wien. med. Presse 1894; Zeitschr. f. klin. Med. **21**. 1892. — Handmann, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1175 (Chlorose u. Struma). — Hawthorne, Lancet 21. V. 1904 (Neuroretinitis). — Hayem, Lehrbuch. Sehr eingehend. — Henius, Inaug.-Diss. Gießen 1902. — Hildebrand, Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 1906. — Holler, Fol. haematol. **27**, 221, 1922. — Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physikal. Chem. **42**. — Immermann, Ziemssens Handb. **13**. 1879 (ältere Lit.!). — Jagic, *Die Chlorose* in *Kraus u. Brugsch* **1920**. — Kahane, Die Chlorose. Berlin u. Wien 1901. — Kockel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **52** (Thrombosen). — Kottmann, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1910, S. 1129. — Künne, Dtsch. med. Wochenschr. 1894 (Schwitzbäder). — Landouzy, Journ. de méd. et de chir. pract. **90** (Chlorose = larvierte Tuberkulose). — Lardelli, Inaug.-Diss. Zürich 1906 (Arsentherapie). — Leichtenstern, Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 48 (Thrombose). — Lévy, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1. VIII. 1903 (Theorie). — Liebert, Inaug.-Diss. Breslau 1901 (Thrombose). — Lischwitz, Inaug.-Diss. Zürich 1908 (Magen). — Lloyd Jones, Chlorosis. London 1897. — Luzet, La Chlorose. Paris 1892. Rueff & Co. — Mahrt, Inaug.-Diss. Göttingen 1900 (Eisentherapie). — Mamlock, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. **7**. 1903 (Schwitzbäder). — Arthur Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. **49**. 1903. — Meinert, Volkm. klin. Vortr., N. F., Nr. 115. — Morawitz, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27; Kongr. inn. Med. 1911; Ergebn. d. inn. Med. 1913; Handbuch von Mohr u. Stähelin 1912. — *Naegeli* (s. Text S. 263); Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 609 (Antagonismus von Chlorose u. Osteomalacie); Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31 (*Konstitutionsfrage*); Kongr. inn. Med. 1913 (Serum); Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 661 (*Eisenwirkung*). — v. Noorden, Med. Klin. 1910, Nr. 1. — Nothnagel, Wien. med. Presse 1891, Nr. 51. — *Otten*, Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenanst. **6**. 1906 (ausgezeichnete klin. Studie von 700 Fällen). — Port, Med. Klin. 1914, Beiheft (Therapie). — Quenstedt, Inaug.-Diss. Tübingen 1902 u. Baumg. Arbeiten **4**. 1903 (Thrombose). — Quincke, Volkm. klin. Vortr., N. F., **129**. 1895. — Räbiger, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. **8**. 1904 (Schwitzbäder). — Rethers, Inaug.-Diss. Berlin 1891 (Wasserretention). — Rolly u. Kühnel, Med. Klin. 1912 (Pseudochlorose). — Romberg, Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 25 (Wasserretention). — Rosenbach, Monogr. Leipzig 1893 u. Dtsch. med. Wochenschr. 1896, S. 206. — Rosin, Kongr. inn. Med. 1898, S. 218 (Schwitzbäder). — Rostoski, Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 40 (Ptosis). — Sabrazès et Muratet, Fol. haematol. 1904, S. 575 (Hypoplasie). — Schapiro, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **11**, 355. 1912. — Schauman u. Willebrandt, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1. — Schirokaner, D. med. Wochenschr. 1907, Nr. 35 (Atonia ventr.). — P. Schmidt, Inaug.-Diss. Kiel 1896 (Gegen Schwitzkur). — Schmitt, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1333. — Scholz, Leipzig 1890 (Schwitzbäder, Aderlaß). — Schubert, Wien. med. Wochenschr. 1891, Nr. 18 (Idem). — Schweitzer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **152** (Thrombose). — Seiler, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1909, Nr. 17 (Larvierte Chlorosen); Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1340 (Therapie). — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 653. — Sommerfeld, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **7**, 402. 1921. — Steinsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 15 (Moorbäder). — Stieda, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **32**, 60. 1895. — Strauss, Pathol. d. Stoffw. Noordens Handbuch 1906 (Lit.!). — Strauss u. Rohnstein, S. 266 und Blutzusammensetzungen bei Anämien. Berlin 1901. — Syllaba, Fol. haematol. 1904, S. 589. — Tandler, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 13. — Thorel, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1903, I. Abt. — Tschernoff, Jahrb. f. Kinderheilk. **45**. 1897 (Kinder keine Chlorosen!). — Türk, S. 258. — Vannini, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**. 1904. — Virchow, Über Chlorose usw. Berlin 1872, Hirschwald. — Wandel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**, 53. 1907. — Warfringe, Fol. haematol. **5**, 774. — Weinberger, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 3 (Thrombosen. Lit.!). — Ziegelroth, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Bakteriol. **141** (Aderlaß). — Ziegler, Med. Klin. 1908, Nr. 19 (Therapie). — Zwetkoff, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **9**, 1. 1911.

Die perniziöse Anämie
(Biermer-Ehrlich).

Abbildungen und Erklärungen: Tafel XVII—XIX.
Siehe auch einzelne Zellen, Tafel I; X, Zelle 12.

Entwicklung der Lehre über Symptomatik und Wesen der pern. Anämie.

Als Entdecker der perniziösen Anämie wird Biermer gefeiert. Mit Recht und mit Unrecht! Mit Unrecht insofern, als zweifellos schon früher einigen Autoren, besonders Lebert und Addison, gewisse Formen unter den Anämien als besondere und eigenartige aufgefallen waren, und diese Erkenntnis auch durch besondere Namengebung (akute Puerperalchlorose und essentielle Anämie Lebert, idiopathische Anämie Addison) zum Ausdruck gekommen war. Dennoch aber wird jederzeit Biermer mit Recht als der geistige Entdecker der Krankheit genannt werden, indem er zuerst gegenüber den mehr oder weniger unklaren Vorstellungen und Beschreibungen seiner Vorgänger aus der Menge der Anämien ein besonderes Bild in meisterhafter Weise hervorgehoben und erst eine Diagnose möglich gemacht hat. Wenn auch die Biermersche Begriffsfassung keineswegs eine vollständige, ja für eine sichere Diagnose nicht einmal eine genügende genannt werden kann, so war sie doch gegenüber allen früheren Auffassungen ein so gewaltiger Fortschritt, daß alle Forschungen von dieser Basis ausgehen mußten.

Biermer hat als klinische Erscheinungen die schwere Anämie und Hydrämie, die Verdauungsstörungen, die Veränderungen der Zirkulationsorgane, das Fieber, die Blutungen hervorgehoben. Ganz besonders aber betonte er den Verlauf, der zunächst stets progressiv und perniziös gewesen war. Bei der Sektion bildeten die enorme Blutarmut aller Organe, die zahlreichen Ecchymosen, die fettige Degeneration des Myokards, die Siderosis der Leber und Milz die wichtigsten Befunde, denen bald durch Cohnheim das Vorkommen roten Knochenmarkes in den Röhrenknochen hinzugefügt worden ist.

Damit hat Biermer eine große Zahl Symptome hervorgehoben und die Diagnosenstellung ermöglicht; freilich nur für die schweren und letalen Fälle, weil eben der Umfang des Begriffes doch noch zu weit gefaßt worden war. Es konnte daher nicht anders kommen, als daß jetzt viele Forscher jede schwere Anämie als perniziöse und progressive bezeichneten oder doch eine Menge nicht hierher gehöriger Fälle zur Biermerschen Anämie zählten.

Dieser drohenden Verflachung des Begriffes hat Eichhorst halt geboten, indem er mit Nachdruck darauf hinwies, daß nur jene schweren Formen der Blutarmut als progressive perniziöse Anämie gelten dürften, bei denen auch die Sektion keine die Anämie erklärenden Ursachen entdecken läßt. Wenn heute, bei der Vertiefung unseres Wissens, dieses Postulat nicht mehr unbedingt Geltung beanspruchen darf, so verdient es trotzdem noch volle Beachtung, und es darf von demselben nur bei ganz eingehender Begründung und beim Nachweis des typischen Blutbefundes Umgang genommen werden.

Das weitere Studium der Krankheit zog hauptsächlich den Blutbefund in den Kreis der Forschung. Eichhorst wies auf die Häufigkeit der Mikrozyten, Quincke auf die Poikilozyten hin, Hayem und Laache betonten die Erhöhung des Färbeindex. Mit voller Prägnanz zeichnete erst Ehrlich das eigenartige Blutbild, die Anwesenheit vieler Megalozyten und der Megaloblasten; auch auf die L.-Verminderung machte er bereits aufmerksam. Erst durch diesen Nachweis der megalozytischen Umwandlung des Blutes und des Knochenmarkes ist die Krankheit schon in frühen Stadien, selbst bei völlig normalen Hb.-Werten

und in allen zweifelhaften Fällen der Diagnose zugänglich geworden. Es darf daher wohl der Name Ehrlich zur Charakterisierung der Anämie demjenigen Biermers an die Seite gestellt werden. *Ohne eingehende Schilderung des Blutbefundes kann kein Fall als perniziöse Anämie angesprochen werden.*

Das Wesentliche der Biermerschen Anämie besteht, außer der Eigenart des ganzen Verlaufes, in dem von Ehrlich geschilderten *Rückschlag der Blutbildung in embryonale Bahnen*, als dessen hervorragendstes Zeichen das Auftreten der Megaloblasten anzusehen ist. Ich glaube zur Kräftigung dieser Auffassung dadurch beigetragen zu haben, daß ich auch die Erhöhung des Färbeindex und das Vorkommen der Megalozyten als Parallelen zu embryonalen Verhältnissen hingestellt habe, daß somit alle drei Erscheinungen zusammen den embryonalen Typus der Erythropoese charakterisieren, besonders in der so häufigen Verbindung mit Myeloblastenmark wie beim Embryo. In diesem Vergleich liegt aber nur das Eigenartige und Ungewöhnliche, nicht das Wesen der Krankheit oder die Ätiologie.

Zur Fassung des Begriffes perniziöse Anämie ist aber auch ein Eintreten auf ätiologische Momente nötig. Mehrere nordische Forscher, vor allem Runeberg, erkannten zuerst die volle klinische Identität der schweren Botriozephalusanämien mit der Biermerschen Krankheit. Diese Anämien heilen definitiv nach Abtreibung des Parasiten. Man ist aber heute, trotz anfänglicher lebhafter Opposition, gezwungen, die Botriozephalusanämie der Biermerschen zuzuzählen; denn die beiden stimmen, wie die Schaumansche Monographie nachgewiesen hat, und wie ich mich auch persönlich überzeugt habe, bis in die feinsten Einzelheiten des klinischen Bildes und des Blutbildes überein. Ebenso kann durch die Gravidität und in sehr seltenen Fällen durch Lues der gleiche Symptomenkomplex ausgelöst werden. Nachdem dann durch experimentelle Untersuchungen von Schapiro, Schauman und Tallqvist hämolytische Toxine in den Botriozephalen nachgewiesen und schwere Anämien durch diese Gifte erzeugt worden waren, erblickten in Analogie dazu fast alle Autoren in der *Einwirkung eines Toxins* auf das Blut und, wie ich als wesentlich hinzufügen muß, vor allem *auf das Knochenmark*, die Ursache auch der vorläufig noch kryptogenetischen Fälle der Biermerschen Krankheit.

Dieser Theorie gegenüber gewinnt heute der konstitutionelle Faktor eine Bedeutung, mindestens als Teilursache der Erkrankung.

Durch die Vielheit der Ursachen ist festgestellt, daß perniziöse Anämie *keine ätiologische Einheit* sein kann, sondern ein *Symptomenkomplex*. Da aber dieser Symptomenkomplex in unglaublicher Einheit[1]) auftritt und bei allen ätiologischen Momenten immer und immer wieder in derselben Gestalt sich entfaltet, so ist die Krankheit doch höher als ein beliebiges Syndrom zu taxieren. Die Lösung liegt in der Auffassung, daß der *perniziösen Anämie eine ganz charakteristische, einheitliche und scharf ausgeprägte Funktionsstörung des Knochenmarkes* zugrunde liegt, die freilich durch verschiedene Ursachen geschaffen werden kann. Es kann mithin das Leiden *zwar nicht als Krankheitseinheit*, wohl aber als *einheitliche Organläsion aufgefaßt werden*, also eine *klinische und pathogenetische Einheit*, aber *eine ätiologische Vielheit.*

Als besten Vergleich ziehe ich immer die Insuffizienz des Herzmuskels heran. Auch sie ist durch die verschiedensten Ursachen (Myokarditis, Klappenfehler, Arteriosklerose usw.) geschaffen. Auch hier entsteht schließlich dasselbe prägnante Krankheitsbild. Auch hier liegt eben eine eigenartige Funktionsstörung auf dem Boden der verschiedensten Ursachen vor.

---

[1]) Cabot betont bei 110 Beob. die außerordentliche Monotonie in allen Fällen.

Diese Knochenmarkskrankheit ist keine primäre, wie Ehrlich gedacht hatte; denn jede Anämie muß eine Ursache haben. Aber insofern kann man in einem gewissen Sinne doch von primär reden, als *im Marke* der *Angelpunkt der Affektion* liegt und das Knochenmark nicht lediglich sekundär wie bei den sog. sekundären Anämien geschädigt wird.

Diese Auffassung erhält nun eine ganz besonders starke Stütze durch meinen Nachweis, daß die Blutbildung und damit das Knochenmark pathologisch in charakteristischer Weise verändert wird, *bevor* jede Anämie entstanden ist.

Auch Cohnheim hat das Leiden als Knochenmarkskrankheit aufgefaßt, obwohl er wußte, daß auch andere Erkrankungen rotes Mark erzeugen.

Die *perniziöse Anämie ist eine erythrozyto-toxische Anämie,* erzeugt durch Toxine verschiedenen Ursprungs aber spezifischer Wirkung, charakterisiert durch eine bestimmte morphologische und funktionelle Änderung des Knochenmarkes. Unter dem Einfluß der Gifte entsteht eine Änderung der Erythropoese, dann ein Zerfall der R. und eine Insuffizienz der Leukopoese. Durch die gleichen Toxine werden parallel andere klinische Erscheinungen der Krankheit, die Nervenveränderungen, die Störungen des Verdauungsapparates, die Glossitis, die hämorrhagische Diathese erzeugt. Im Anfang können diese oder jene Schädigungen überwiegen, so daß die Anämie keineswegs immer das erste oder deutlichste Zeichen der Erkrankung darstellt. Später aber finden sich sehr häufig alle toxischen Veränderungen vereint vor.

Besonders hervorheben möchte ich, daß aber diese toxischen Substanzen nicht wie bei den Infektionskrankheiten die L. toxisch verändern. Mithin müssen ganz andere Gifte vorliegen.

In letzter Zeit ist der *Blutbefund* für die Erkennung des Leidens so weit ausgebaut worden, daß man mit Recht wie Queckenstedt sagen kann: Es gibt wenige Krankheiten, die mit solcher Sicherheit zu diagnostizieren sind. Im Blutbefunde werden aber immer noch neue Anzeichen des Leidens gefunden. Als solche habe ich hingestellt:

1. Der viskosimetrische Nachweis der abnorm großen und voluminösen roten Blutzellen, indem η weit höher ausfällt, als nach den Hb.- und R.-Werten erwartet werden könnte, womit das erhöhte Zellvolumen bewiesen ist (Naegeli, 3. Aufl. 1912), siehe S. 43.

Mit den von Alder (1917) ausgearbeiteten einfachen Methoden der Bestimmung der Volumenprozente (viskosimetrisch und refraktometrisch) kann in Verbindung mit der Gesamtzahl der R. das Durchschnittsvolumen der einzelnen roten Zelle bestimmt und wiederum als charakteristisch abnorm hoch erwiesen werden, siehe S. 69.

Dieses durchschnittliche Zellvolumen kann sogar erhöht sein, wenn als ganz seltene Ausnahme der F.-I. unter 1,0 fällt.

2. Die dunkelgoldgelbe Serumfarbe (hohe Bilirubinwerte) mit indirekter Diazoreaktion.

3. Die enorme Reduktion der Monozyten mit Auftreten von ganz jungen abnorm gelappten Kernen dieser Zellen.

4. Die schon von Arneth gesehene, von mir erst regelmäßig gefundene abnorm starke Segmentierung der Neutrophilenkerne als Zeichen starker Regenerationsversuche entsprechend der Ausdehnung des roten Knochenmarkes.

5. Das stete Fehlen toxischer Leukozytenveränderungen, wie sie S. 180 geschildert sind, so daß also ganz besondere nur isoliert erythrozytotoxische Gifte vorliegen müssen.

6. Das Fehlen hoher Globulinwerte im Serum, von schweren Kachexiestadien abgesehen.

Mit Hilfe der alten und dieser neuen Anhaltspunkte, dem Ehrlich-Naegelischen Blutbild (Pappenheim), kann jetzt die Diagnose selbst in den frühesten Stadien, ja bei 90—100% Hb., gestellt werden (Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**. 1917) und können immer sicherer auch zweifelhafte Fälle ausgeschaltet werden.

Das *Wesen des Leidens* wird von manchen Autoren in der Hämolyse gesehen (bes. Morawitz, Türk, Zadek). Demgegenüber habe ich geltend gemacht, daß wir zwei hämolytische Anämien (die angeborene und die erworbene) kennen, die ganz andere Blutbilder zeigen und auch klinisch vollständig verschieden sind, daß ferner die Hämolyse, beurteilt nach der Serumfarbe und dem Bilirubingehalt, nach der Benzaldehydreaktion, ja selbst nach der Siderosis der Leber, zeitweilig und für lange fehlt und dennoch das typische Blutbild bestehen bleibt.

Wichtig ist ferner der Befund von Queckenstedt, daß die Gesamteisenausfuhr im Urin und Kot nicht abnorm hoch ausfällt und eher Verlangsamung der Zellbildung als vermehrter Zerfall anzunehmen sei.

Das zwingt zur Annahme *spezifisch wirkender Toxine auf das Knochenmark* und setzt die *Hämolyse* als *bloßes unspezifisches Symptom* weit in zweite Linie (Naegeli).

Durch die Ermittlung des R.-Volumens, die ausnahmslos Erhöhung der Zellgröße ergibt, sogar trotz Mikrozytose, tritt die Megalozytose immer entscheidender als das Kardinalsymptom der perniziösen Anämie heraus. Sie bleibt sogar erhalten, wenn durch Hb.-Verluste (Blutungen) oder Eisenverluste (nach Milzexstirpation) die Zellen ausnahmsweise hämoglobinarm werden!

Von Martius, Schauman u. a. wird der *konstitutionelle Faktor* als das Entscheidende angesehen, zu dem exogene Momente als auslösend hinzukommen.

Auf alle diese Fragen möchte ich später zurückkommen.

Ätiologie der perniziösen Anämie

A. Anerkannte Ursachen.

I. *Botriocephalus latus.* Die durch diesen Bandwurm hervorgerufene Anämie zeigt alle Eigenschaften des von Biermer gezeichneten klinischen und des von Ehrlich entworfenen hämatologischen Bildes. Da fehlt auch nicht die kleinste Einzelheit. So ergibt die klinische Untersuchung die extremsten Hb.- und R.-Werte bei hohem Färbeindex, die Achylie des Magens, die Netzhautblutungen, die Leukopenie mit hohem $\mathcal{L}$.-Prozentsatz; ja es kommen auch Fälle mit aplastischem gelben Knochenmark vor, bei denen erst das Mark der Rippen die Megaloblasten und die dominierenden Myeloblasten zeigt (eigene Beobachtung). Die Botriozephalusanämie endigt tödlich, wenn nicht die Therapie die Ursache beseitigt und damit rasche und definitive Heilung des Leidens herbeiführt.

Es wäre wirklich völlig unlogisch, nur wegen der Erkennung der Ursache und der dadurch gegebenen Möglichkeit der Heilung diese Form von den übrigen zu trennen. Dieses Prinzip, in die Pathologie eingeführt, hätte die offenkundig unrichtigsten Folgen. Selbst wenn bei der Botriozephalusanämie die Aciditätsverhältnisse des Magensaftes weit weniger regelmäßig verändert sein sollten, so trifft das sicher kein entscheidendes Moment und berührt wohl nur eine Frage der zeitlichen Einwirkung.

Auffällig ist, daß nur ein kleiner Teil der Träger des Botriozephalus mit Anämie erkrankt. Viele Autoren suchen den Grund darin, daß nur der absterbende und sich auflösende Wurm schädliche Folgen habe. Seitdem aber Schapiro auch die anämisierende Wirkung der Glyzerinextrakte normaler und bei nicht anämischen Menschen lebenden Botriozephalen bewiesen hat, ist die vorstehende Annahme vielleicht nicht mehr unbedingt *nötig.* Möglicherweise treten die toxischen Substanzen indessen doch erst in Aktion, wenn

sie durch Krankheit oder Absterben des Parasiten frei und resorptionsfähig geworden sind. Immerhin ist die Kette der Pathogenese noch nicht vollständig klar.

Freie HCl fand Schauman unter 42 kryptogenetisch perniziösen Anämien nur einmal, aber fast in der Hälfte der perniziösen Anämien bei Botriozephalus. Er erklärt aber den Unterschied nur für quantitativ und führt die fast völlig Konstanz der Achylie bei kryptogenetischer Form auf die längere Einwirkung der Gifte zurück.

Nach G. Becker u. Ragoza sollen alle Träger von Botriozephalen (und Tänien) deutliche Anklänge des Blutbildes an perniziöse Anämie verraten, speziell etwas niedrige R.- und Hb.-Werte mit leicht erhöhtem F.-I.

Manche Autoren denken an eine besondere Disposition der erkrankten Menschen. Diese Annahme hat Schauman naheliegend gemacht, indem er den Nachweis führen konnte, daß 7 Patienten von 43 nach Entfernung des Botriozephalus noch Anämieanfälle bekamen, daß ferner 9 mal in der gleichen Familie andere Angehörige erkrankten (eine Familie mit 3 Fällen) und daß neben Botriozephalusanämie in der gleichen Familie auch kryptogenetische vorkommt. Schauman hält die perniziöse Anämie für ein degeneratives Leiden und den Wurm für ein auslösendes Moment.

Außer Schauman haben perniziöse Anämie in gleicher Familie beobachtet Roth, Patak, Matthes, Weinberg (hier Literatur!), Meulengracht, Barlett (s. später S. 329).

Auch andere Bandwürmer haben dieselben Wirkungen. Ich beobachtete schon zweimal (publiziert von Becker und von Schreiber) Biermersche Anämie bei *Taenia saginata*[1]), und von Friedeldij, Reckzeh, Dirksen, Eisenlohr, Nonne, Andree ist dasselbe berichtet. Doch tritt bei diesem Bandwurm die Anämie noch viel seltener auf. Es liegt aber wegen der Dauerheilung im Fall Schreiber (eigene Beobachtung, 20 Jahre ohne Rezidiv) nach Beseitigung des Wurmes sicher nicht ein zufälliges Zusammentreffen vor.

Nach den Angaben von Theodor, Moosbrugger, Becker, Sandler (?) käme auch *Trichocephalus dispar* in Betracht; nachdem ich aber selbst schwerste Trichozephalenanämien gesehen habe mit ganz typischer sekundärer Anämie, halte ich diese Ansicht für irrig.

Auch Ankylostomum, ein Blutsauger, macht nur schwere sekundäre Anämie mit niedrigem Färbeindex (s. später, Abschn. Ankylostomum).

Gomess hat bei perniziöser Anämie dreimal infizierte Askariden gefunden und deutet diese als Ursache des Leidens. Gluzinski beschuldigt Distomum hepaticum als Erreger; sein Fall weicht aber durch ungeheure Zahl von Erythroblasten und bedeutende neutrophile Leukozytose ganz vom typischen Bilde ab.

II. *Gravidität.* Schon die ersten Beobachtungen (Gusserow) betreffen Fälle dieser Ätiologie. Freilich war das zur sicheren Beurteilung unbedingt nötige Blutbild während oder nach der Schwangerschaft nicht geschildert worden bis zu meinen eingehenden Untersuchungen (vier letale, drei geheilte, eine in Beobachtung und Heilung) in der Inaug.-Diss. Beyer-Gurowitsch, Zürich 1912. Für die ursächliche Bedeutung der Gravidität ist besonders wichtig: die 4 geheilten Frauen sind im Gegensatz zur kryptogenetischen Biermerschen Anämie rezidivfrei[2]) geblieben; 2 haben sogar wieder geboren, ohne neuerdings

---

[1]) Im ersten Falle wurde die Abtreibung des Wurmes wegen des desolaten Zustandes nicht gewagt. Exitus. In der zweiten Beobachtung starke Verschlimmerung der Anämie nach der Entfernung der Parasiten, aber unter Arsen sehr rasche und bleibende Heilung (20 Jahre).

[2]) Auch ein puerperaler Fall von Hayem war nach fünf Jahren rezidivfrei. Wie mir Sandoz mitteilt, ist sein bekannter Fall puerperaler Anämie zwölf Jahre rezidivfrei geblieben. Die Patientin entzog sich dann durch Wegzug der Beobachtung. Selbstverständlich liegt Dauerheilung vor, wie auch bei Türk, zehn Jahre nach Ablauf der Anämie gesund. Desgleichen sind sichere langjährige Dauerheilungen von Esch 1921 mitgeteilt.

Sehr beachtenswert ist eine in der Gravidität aufgetretene perniziöse Anämie, die Fall 7 meiner Arbeit im Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 237. 1917 darstellt, und in der nach Entfernung des abgestorbenen Kindes (Sect. caesarea III. 1913) weitgehende Remission für bisher $9^1/_2$ Jahre erreicht worden ist, bis Hb. 105 und R. 4,3. — Aber die Megalozytose bleibt. Befund vom 27. Februar 1918: Hb. 96, R. 3,574, F.-I. 1,29, L. 7285, $\eta = 4{,}3$! Ich halte diese Beobachtung daher nicht für eine perniziöse Anämie, ausgelöst durch die gleichen Verhältnisse der Gravidität wie bei den acht anderen, sondern für eine zufällig in der Gravidität sich zeigende kryptogenetische perniziöse Anämie mit Arsenremission. Der weitere Verlauf zeigte schweren Rückfall bei einer zweiten Gravidität 1920, aber auch nachher wieder Erholung mit Megalozytose.

zu erkranken. Dasselbe gibt Esch für eine seiner Beobachtungen an. Zwei Dauerheilungen stehen jetzt bereits im 20. Jahre der Heilung, eine im 17. Es verhält sich also mit der Heilung hier genau so wie bei Botriozephalus. Freilich ist uns ebenso unklar, welches spezielle Moment der Gravidität die Toxine liefert.

Bis zur Mitteilung meiner beweisenden Krankengeschichten sind in der Gravidität entstehende perniziöse Anämien vielfach bezweifelt worden. Inzwischen sind viele weitere Beobachtungen bekannt gegeben. Gewöhnlich entstehen diese Anämien oft schon vom ersten Monat an, werden mitunter bald extrem hochgradig, bald scheint erst die Geburt die schwersten Symptome hervorzubringen. Charakteristisch ist, daß, wie besonders Meyer-Rüegg betont, die Geburt leicht und mit ganz unbedeutendem Blutverlust einhergeht.

Als perniziöse Anämie im Anschluß an Gravidität und Puerperium sind aus der Literatur aus neuerer Zeit zu erwähnen drei Fälle Nauers, elf von Sandberg, ferner Beobachtungen von Elder und Matthew 1903, Hirschfeld 1906, Plicot, Sachs, Weber Fall 5, Robert, Roland, Morawitz 1907 Fall 2, Meyer-Rüegg (Gravidität perniziöse Anämie, kompliziert mit Sepsis), Boissard, Lequeux, de Massary et Weil, Finelberg, Ricca, Scott, Sandoz, Rorh, Türk (Heilung), Scheveler, Delven, Parvu et Fouquiau, Bourret, Bauereisen, Schüpbach, Esch, Pontano, Sauvage, Perrin, A. Wolff, Andree; wenig sicher erscheinen mir die Publikationen von Bertino, Caruso, Gönner, Roger, Carducci.

Natürlich entstehen in der Gravidität auch andere und auch hämolytische Anämien, die keine Biermerschen sind. Dahin zähle ich die zwei von Jungmann beschriebenen *perniziosaähnlichen* aber klinisch und hämatologisch abweichenden Beobachtungen, ferner die Fälle von Joussséwitsch u. a. Dagegen muß ich mit aller Bestimmtheit, wenigstens für meine Fälle, die volle Gleichheit, nicht bloß die Ähnlichkeit mit perniziöser Anämie bei diesen Graviditätserkrankungen hervorheben Ich kann daher den Ausdruck von Esch, perniziosaartige Graviditätsanämie, nicht annehmen, wenigstens nicht für meine Beobachtungen der Arbeit Beyer-Gurewitsch. Freilich gibt es auch sehr schwere Graviditätsanämien ohne perniziös-anämischen Typus, die ich selbst auch getroffen habe.

III. *Syphilis.* Die ersten Beobachtungen stammen von Fr. Müller, sind aber, wie fast alle später publizierten, nicht ganz beweiskräftig, weil es sich lediglich darum handelt, daß bei Patienten mit perniziöser Anämie in der entfernteren Anamnese einmal Lues vorgekommen ist, oder daß die Sektion einige, meist sehr geringfügige syphilitische Zeichen enthüllt hat.

Bei der großen Verbreitung der Lues gerade in Berlin (22% der Leichen eines Krankenhauses, an dem darauf nachgesehen wurde), ist hier der Kausalzusammenhang unsicher. Knochenmarksgummata oder deren Narben und Sklerosierungen können nie perniziöse Anämie auslösen; denn nur eine generelle (toxische) Schädigung der Organfunktion, nicht ein lokaler Prozeß kann ätiologisch in Betracht kommen.

Eine eigene Beobachtung[1]) hat aber überzeugende Beweiskraft. Ich sah im Winter 1898/99 einen jungen Mann mit dem vollständigen klinischen und hämatologischen Bilde der perniziösen Anämie, bei dem gleichzeitig eine schwere tertiäre Syphilis vorhanden war. Unter Arsen- und Quecksilbertherapie ist dieser Patient von seiner enorm hochgradigen Anämie geheilt und bis auf den heutigen Tag, 1918 (unter steter Kontrolle!), rezidivfrei geblieben, die längste gesicherte Dauerheilung der bisherigen Literatur, außer bei Botriozephalus!

Roth berichtet über eine Frau mit perniziöser Anämie und frischer Lues im Puerperium (zwei ätiologische Momente!), die durch Schmierkur geheilt worden ist. Labbé, Sabrazès (zwei Fälle, einer beim Ausbruch des Sekundärstadiums), Blumenthal geben weitere Beobachtungen bekannt. Sauvage sah auch die Kombination der perniziösen Anämie in Puerperio mit Lues. In der Beobachtung von Weichsel trat auf Salvarsan erst weitgehende Besserung ein, dann aber nach $^1/_2$ Jahr Rezidiv und Tod.

---

[1]) Ausderau, Inaug.-Diss. Zürich 1906 (vollständige Literaturübersicht!).

B. Zu Unrecht behauptete ätiologische Momente.

I. *Gastrointestinale Intoxikation.* Der Anadenia ventriculi kann an sich keine Bedeutung beigelegt werden; denn diese Affektion ist auch sonst nicht selten ohne jede Anämie. Für die Atrophie der Darmdrüsen und Follikel, die ein wichtiges Argument in der Beweisführung gebildet hat, können wir heute nach den Untersuchungen von Faber und Bloch nur kadaveröse Prozesse geltend machen. Eine Formolinjektion ins Peritoneum, sofort post mortem ausgeführt, läßt die Darmmukosa in vielen Fällen als intakt nachweisen, und Martius hat seine früheren Ansichten über diese Atrophie zurückgezogen.

Seit Hunter wird dieser Autointoxikation eine große Zahl sonst kryptogenetischer Fälle der perniziösen Anämie zugerechnet, und namentlich vertrat E. Grawitz diese Auffassung. Er suchte durch Darmdesinfektion, Magen- und Darmspülungen die Heilung zu erzielen und sah in den Erfolgen den Beweis der Richtigkeit seiner Theorie. Seine Heilungen werden aber heute von niemandem anerkannt, weil Grawitz eine ganz unscharfe Definition der perniziösen Anämie vertreten und den Blutbefund als nicht charakteristisch bezeichnet hatte. Mit vollem Recht hat daher Lazarus betont, daß die abweichenden prognostischen Anschauungen von Grawitz damit genügend erklärt seien. Besonders auffällig ist sodann die Tatsache, daß Cabot bei seinem enormen Material (110 Fälle) trotz gleicher Auffassung und gleicher Therapie der Krankheit zwar Remissionen wie sonst auch, nicht aber Dauerheilungen erzielt hat. In eigenen Fällen sind die therapeutischen Maßnahmen nach den Vorschlägen von Grawitz bisher in bezug auf Dauerheilung erfolglos gewesen, und dasselbe berichten Plehn, Erich Meyer und Heineke u. a. Hirschfeld u. Plehn bezeichnen die vorgeschlagenen Magen- und Darmspülungen als undurchführbar.

Grawitz hält den Ausfall der Salzsäure als Desinfiziens für die Entstehung der Anämie für wichtig, indem toxische Produkte, z. B. aus ulzerösen Prozessen der Mundhöhle, nicht zerstört wurden. Fast alle Autoren, insbesondere Ewald, Senator, Albu lehnen mit Entschiedenheit die Bedeutung des Salzsäureausfalles für das Zustandekommen einer perniziösen Anämie ab. Eigentlich ulzeröse Prozesse im Munde sind[1]) sehr selten und nur auf der Höhe des Leidens als sekundäre Erscheinungen zu finden, können mithin unmöglich genetisch eine Rolle spielen. Sodann gibt es nicht selten hochgradige Anämien mit Fehlen der Salzsäure, ohne daß deshalb die Blutarmut eine progressiv perniziöse wäre; sondern klinisch und hämatologisch sind das einfache sekundäre Anämien und macht die Dauerheilung keine Schwierigkeit. Außerdem sieht man bei den schwersten Darmaffektionen in der Regel gar keine Anämie; eine Ausnahme scheint die Tropenaffektion Sprow zu machen (Arneth, Schilling).

Dieselben Darmstörungen kommen nicht nur bei der Botriozephalusanämie, wo sie ja unzweifelhaft rein sekundäre Reaktionen darstellen, vor, sondern ebenso auch bei meinen drei geheilten puerperalen Formen, und waren im höchsten Grade auch bei der erwähnten luetischen vorhanden gewesen.

Es bleibt zu erörtern, wie weit eingehende Stoffwechseluntersuchungen für eine Erhöhung der Zersetzungsprozesse im Darm als Argumente für die so oft behauptete intestinale Autointoxikation herangezogen werden können. Da ergibt es sich, daß in der Mehrzahl der Fälle von perniziöser Anämie keine Vermehrung des Indikans, der Ätherschwefelsäuren, der flüchtigen Fettsäuren, der Ptomaine nachgewiesen ist. Bloch konnte auch an den Fäzesextrakten keine vermehrte Giftigkeit, Strauss keine Erhöhung des urotoxischen Koeffizienten feststellen.

Es fehlt daher jede Berechtigung, die perniziöse Anämie als Autointoxikation infolge vermehrter Darmfäulnis hinzustellen, wie gerade diejenigen Autoren (Bloch u. Strauss) betonen, die weitaus die sorgfältigsten Untersuchungen auf diesem Gebiete vorgenommen haben. Mit Recht betont Strauss, daß natürlich jede Verbesserung der Ernährung schon jede Krankheit günstig beeinflussen könne, so daß Schlüsse ex juvantibus nicht zulässig sind.

Da bei der Botriozephalusanämie die Toxinbildung zwar wohl sicher eine intestinale vom Wurm ausgehende ist, eine Darmfäulnis aber trotz Durchfällen und anderen Darmstörungen nicht besteht, so ist es wohl einleuchtend, daß Toxine von ganz anderen Organen aus gleichfalls sekundär dyspeptische Symptome machen können.

Seyderhelm (*1921*) hat drei Fälle von perniziöser Anämie operativ mit Colotomie und Darmspülung behandelt und auffällige Besserung erlebt, bereits sind mir aber auf

[1]) Solche Fälle bezeichnet Hunter jetzt als Addisonsche Anämie, obwohl Addison in seinen Fällen Zungengeschwüre z. B. gar nicht erwähnt.

diese Behandlung ganz abschreckende Mißerfolge bekannt geworden. Übrigens sind die Fälle von Seyderhelm nachher doch gestorben, nachdem die Darmfistel geschlossen worden war. Seyderhelm denkt hypothetisch daran, daß die Entgiftung der Darmgifte bei perniziöser Anämie nicht normal erfolge.

II. *Chronische Blutverluste.* Perniziöse Anämie erzeugt hämorrhagische Diathese als Folge des Leidens. Niemals sehe ich bei den hochgradigsten Blutungsanämien das Bild der perniziösen Anämie.

Auch die Blutverluste bei Ankylostomum erzeugen nie das Bild der perniziösen Anämie. Bei chronischem Ulcus ventriculi sah ich selbst bei den allerhochgradigsten letalen Anämien nie die geringsten Anklänge.

III. Ungenügende Ernährung, chronische Obstipation, schlechte hygienische Verhältnisse, psychische Schädigungen und ähnliche Momente dürfen nie als Ursachen der perniziösen Anämie erklärt werden. Dafür fehlt jeder wissenschaftliche Anhaltspunkt.

IV. Tumoren der Knochen. Auch hier handelt es sich nicht um Biermersche, sondern um schwere Anämien mit vielen Zügen starker Regeneration, so bei Knochenmarkstumoren oder Knochenauftreibungen, die leukämischen Prozessen entsprechen. Auch manche Leukämien bieten mitunter so zahlreiche große Erythroblasten bei Erhöhung des Färbeindex, daß man neben der unzweifelhaften Leukämie, freilich nur hämatologisch, eine perniziöse Anämie vermuten könnte. Da nun die Leukämie eventuell zunächst aleukämisch auftritt oder später infolge von Remissionen oder therapeutischer Beeinflussung wieder ohne Vermehrung der L. verlaufen kann, so mag in einem Spezialfalle vorübergehend die Diagnose schwierig sein. (Siehe S. 321 und Kapitel Leukämie: Scheinbarer Übergang von perniziöser Anämie in Leukämie.)

V. Malaria und chronische Sepsis können, jedoch sehr selten, Anklänge an das Blutbild der perniziösen Anämie geben, nie aber das Vollbild; dabei sind aber die klinischen Erscheinungen ganz abweichend.

VI. Chronische Bleiintoxikation wird vereinzelt (Hamel und Wolff) als Ursache einer perniziösen Anämie erörtert; doch sind beide Beobachtungen sofort durch die neutrophile Leukozytose abweichend. Ich selbst sah auch bei schwersten Bleifällen nicht die allergeringsten Anklänge an perniziöse Anämie.

VII. Mehrfach ist auch Karzinom als Ursache der perniziösen Anämie erklärt worden. Dieser Ansicht trete ich mit Entschiedenheit entgegen. Die enorm hochgradige Krebsanämie schafft ein durchaus verschiedenes Blutbild[1]). Vereinzelte große Erythroblasten können die Beurteilung niemals ernstlich beeinflussen. Nur der gesamte Bluttypus ist beweisend, und dieser ist bei Karzinom ein exquisit sekundärer mit niedrigem Färbeindex. Dies kann sich freilich ändern, wenn eine eigentliche Karzinosis des Knochenmarkes entstanden ist. Alsdann kommt embryonale Regeneration der Erythropoese stark zum Vorschein, und klinisch kann das Karzinom ja latent verlaufen. Da aber das Blutbild, namentlich in bezug auf die Leukopoese und Blutplättchen erheblich abweicht, können solche Fälle leicht von perniziöser Anämie abgetrennt werden, zumal die Erythroblasten doch nie echte Megaloblasten sind.

In ganz wenigen Fällen (v. Noorden - Israel, Scott, Bloch, A. Lazarus, Nauer) ist bei dem klassischen Blutbild der Biermerschen Krankheit überraschenderweise bei der Sektion ein kleines Magenkarzinom gefunden worden. Es handelte sich aber stets um so kleine und nicht zerfallende Krebse, daß man unbedingt ein zufälliges Zusammentreffen beider Leiden annehmen muß, wie v. Noorden, Lazarus, Bloch, Scott, Nauer, Cabot und besonders entschieden Türk betonen.

Auch die neueren Studien von Pappenheim, Heinrichsdorff, Hirschfeld, Weinberg über die Beziehungen von Karzinom zu perniziös anämischem Blutbild kommen zu negativem Ergebnis. Die äußerst spärlichen Ausnahmen (2 Fälle von Hirschfeld bleiben allein fraglich) sind für mich nicht beweisend und entsprechen doch wohl übersehenen Karzinommetastasen im Knochenmark. Sehr überzeugend ist die Beobachtung von Wein-

---

[1]) Eine Beobachtung von Engel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**, ist zu ungenügend mitgeteilt, um als Ausnahme gelten zu können. Lubarsch, dessen Fälle oft zitiert werden, schreibt selbst, daß das Blutbild nicht demjenigen der perniziösen Anämie entsprochen habe.

berg, in der bei einer jahrelang bestehenden perniziösen Anämie mit dem Auftreten des Karzinoms das früher ganz typische Blutbild verdrängt wurde und der volle Symptomenkomplex der sekundären Anämie mit niedrigem F.-I. entstand! Mit Recht hebt Weinberg hervor, daß keiner der Fälle sonst das volle klinische Bild und die Anamnese und die Remissionen der Biermerschen Krankheit gezeigt habe. Ich persönlich glaube, daß man heute alle diese angeblichen typischen pernziös-anämischen Blutbilder dank unseren weit größeren Kenntnissen als nicht perniziös-anämische erklären würde.

Mitunter sind feste Kontraktionen des Pylorus[1]) bei perniziöser Anämie gefühlt worden (schon unter den Fällen von H. Müller, auch Nauer), die dann zur Fehldiagnose Karzinom führen. Ist eine Sektion unterblieben, so mußte der Beobachtende zu der irrigen Auffassung gelangen, es finde sich auch bei Karzinom das klinische und hämatologische Symptomenbild der Biermerschen Krankheit. In zwei derartigen Fällen (Inaug.-Diss. Stempelin) habe ich mich in der Sicherheit meiner hämatologischen Diagnose im Gegensatz zu anderen Ärzten nicht beirren lassen, und die Sektion hat das völlige Fehlen des vorher so deutlichen Tumors ergeben. Eine gleiche Erfahrung hat auch D. Gerhardt gemacht (mündliche Mitteilung).

Hierher zählt die Beobachtung Kleemann, mit so hochgradiger Pylorushypertrophie, daß selbst der Obduzent Karzinom angenommen und erst die histologische Prüfung reine Muskelhypertrophie ergeben hatte. Radiologisch hatte ein spastischer Füllungsdefekt der Pylorusgegend bestanden.

VIII. Französische Autoren sehen auch in chronischer Nephritis eine Ursache des Leidens, so Labbé et Salomon, Lortat et Jacob. Nach meiner Auffassung handelt es sich nur darum, daß die bei Biermerscher Anämie nicht selten vorhandene sekundäre Nephritis klinisch etwas stärker hervortritt. Makarow hält die Nierenstörung für koordiniert. Ganz analog verhielt es sich wohl bei der Darmtuberkulose im Falle von Bretschneider. Auch andere französische Autoren halten Tuberkulose als Ursache perniziöser Anämie (Courmont, Labbé), sicher ganz zu Unrecht.

Nicht geklärt erscheint mir heute die Kombination von perniziöser Anämie mit Leberzirrhose. In eigener Beobachtung war die Zirrhose erst ganz im Vordergrund aller Symptome und die perniziöse Anämie wurde erst später gesichert. Vielleicht ist die Zirrhose wie die Anämie und die Nephritis eine Schädigung durch das gleiche Toxin und kann wie Glossitis klinisch zuerst auftreten. Vorläufig kann ich der Auffassung nicht beitreten, daß Zirrhose perniziös-anämisches Blutbild mache, obwohl leichte Erhöhung des F.-I. vorkommt. Vgl. später.

IX. Es gibt keine irgendwie gesicherte Beobachtung, daß aus Chlorose oder aus einer schweren Anämie eine Biermersche entstehen kann. Dieser Übergang muß als ganz unmöglich erklärt werden, ja Türk bezeichnet eine solche Annahme direkt als Unfug. Daß ein solcher Übergang aber nie gefunden wird, ist ein Beweis für die grundsätzliche Sonderstellung der Krankheit.

Ich möchte hier überhaupt den Satz aufstellen, daß ein ätiologisches Moment für die Entstehung der perniziösen Anämie erst dann als gesichert gelten darf, wenn nach Beseitigung der Ursache der Kranke rezidivfrei und dauernd geheilt bleibt. Deshalb ist der Botriozephalus, deshalb die Gravidität (meine Fälle), deshalb die Lues (meine Beobachtung) die tatsächliche Ursache. Für die anderen kryptogenetischen Fälle ist dieses Postulat nicht erfüllt; es bleiben daher auch die angeschuldigten kausalen Momente noch unbewiesen.

Vorkommen der perniziösen Anämie.

Die häufigere Erkrankung der Frauen ist seit der ersten Monographie durch H. Müller allgemein bestätigt worden; ebenso unterliegt keinem Zweifel, daß die Lebensjahre zwischen 40 und 60 besonders oft betroffen werden. Doch kommt die Krankheit auch noch nach dem 70. Jahre vor und in letzter Zeit wird das besonders oft beschrieben.

---

[1]) Gerade diese Fälle zeigen aufs drastische, wie das klinische Bild ohne Anerkennung des beweisenden Blutbefundes zu keiner diagnostischen Sicherheit führt und jede ungewöhnliche Erscheinung die früheren Annahmen über den Haufen wirft. Diagnosen per exclusionem stehen eben immer auf unsicherem Boden.

Ein 74jähriger Mann (eigene Beobachtung) stellte lange das späteste Vorkommen der Literatur dar, bis Curschmann den Rekord geschlagen hat (78jährige Frau), aber eben habe ich das ganz typische Leiden bei einem 80jährigen Mann gesehen.

Bei Kindern ist das Leiden extrem selten. Bei einem Kind von $5^1/_2$ Monaten habe ich das typische Blutbild gesehen, die Sektion konnte aber nicht erreicht werden. In Tübingen sah ich tödlich verlaufende perniziöse Anämie bei einem 8jährigen Mädchen, in Zürich 1918 bei einem 11jährigen Mädchen das Vollbild, dann weitgehende Arsenremission und ein Jahr später Rückfall und Exitus und früher bei einem 12jährigen Mädchen typische Biermersche Anämie nach Taenia. Botriozephalusanämien sind bei 11- bis 13- und 14jährigen Kindern beschrieben (Schauman, Schapiro, Podwissotzky).

Die Beobachtung von Kusunoki betrifft einen 6jährigen Knaben. Das Blutbild weicht aber durch die dauernd hohe Vermehrung der Erythroblasten sehr stark von dem sicheren Bilde ab, und klinisch spricht der rasche Verlauf (ohne Remission) und die septische Angina gegen Biermersche Krankheit.

Meine Beobachtung der Inaug.-Diss. Sorochowitsch, die sehr an die Befunde von Kusunoki erinnert, also klinisch auch nicht typisch gestaltet ist, zählt wie die Mitteilung von Knoll (eigene Untersuchung), zur Kinderanämie mit enorm starker spätembryonaler Regeneration und ätiologisch zur erworbenen hämolytischen Anämie. Andere Mitteilungen der Literatur sind zu ungenau und kaum verwertbar; für das frühe Kindesalter könnte man am ehesten einen Fall von Escherich bei einem 4jährigen Mädchen anerkennen; doch fehlt die Sektion und bestehen Lymphdrüsenschwellungen. Mit großem Zweifel sind Angaben über das Vorkommen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufzunehmen. Hier ist bei vielen schweren Anämien die Rückkehr zwar nicht zum frühembryonalen, wohl aber zum spätembryonalen Typus der Erythropoese häufig, wodurch die Diagnose schwieriger wird. Da in dieser frühen Zeit auch die Leukopoese an sich schon viel aktiver ist und die $\mathfrak{L}$.-Werte dominieren, so ist auch den Verhältnissen der weißen Blutkörperchen wenig Entscheidendes zu entnehmen. Die Mitteilungen von Koch bei 8 Monate altem und von Stark bei 6 Monate altem Kinde kommen der perniziösen Anämie am nächsten, sind aber nicht beweisend.

Biermersche Anämie kommt bei allen Klassen der Bevölkerung vor. Ich sah sie bei Wohlhabenden und selbst in den reichsten Kreisen. Ein Dominieren bei der armen Bevölkerung, das früher angenommen wurde, ist sicher nicht vorhanden. Gerade umgekehrt könnte man das Vorherrschen bei der besitzenden Klasse verfechten.

In den Tropen soll nach Schilling die Krankheit fehlen. Ich sah einen in Ägypten entstandenen Fall.

Die Mitteilungen von Seyderhelm über perniziöse Anämie bei Pferden, einer infektiösen Anämie, erzeugt durch ein filtrierbares Virus, haben nach meiner Ansicht mit Biermerscher Krankheit absolut nichts zu tun, ebenso sprechen sich Schmid, Zschokke (mündliche Mitteilung) aus. Wirth, Musser, Kempin vertreten die gleiche Auffassung und betonen, daß diese infektiöse Anämie gar nicht progressiv sei. Auch Jaffé (1921) erklärt diese Anämie als prinzipiell verschieden, was ich vollkommen bestätigen kann.

Experimentell ist das Leiden nicht annähernd zu erzeugen s. S. 267.

Vielfach ist ein häufigeres Vorkommen in bestimmten Gegenden betont worden. Vor allem gilt Zürich als ein Hauptherd der Krankheit, die hier ja von Biermer entdeckt und schon von Lebert und Gusserow gesehen worden war. Auch jetzt noch kommen alljährlich eine Reihe von Fällen vor. Doch sah ich in Bern und Berlin die Krankheit ebenso häufig. In Tübingen galt die Krankheit vor meiner Anwesenheit als sehr selten. Ich habe aber in $5^1/_2$ Jahren nicht weniger als 38 Fälle entdeckt. Selbst unter den Kriegsteilnehmern wurden noch 7 Fälle dazugefügt. Lazarus konstatierte für Berlin, daß $2^0/_{00}$ der Krankenhausaufnahmen Biermersche Anämien betrafen. Eine abnorme Seltenheit für München kann wenigstens heute auch nicht angenommen werden.

Ich glaube, daß in allen Universitätsstädten die Krankheit nicht selten ist, weil sie hier erkannt wird. Wenn man sieht, mit wie vielen Affektionen sie überall noch verwechselt *wird, so hat man nicht nötig,* besonders disponierte Gegenden anzunehmen.

Symptomatologie.

Frühstadien. Während wir noch bis vor kurzem nichts über die Frühsymptome der Biermerschen Krankheit wußten, konnte ich mit einer Reihe von Beobachtungen (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 1917) diese Lücke ausfüllen.

Es hat sich gezeigt, daß nicht die Hb.-Armut oder eine erhebliche R.-Abnahme das erste ist, sondern eine Reihe von Allgemeinsymptomen, während das Hb. noch ganz normal, die R.-Zahl nur wenig verändert ist. Solche Leute kommen gewöhnlich ausschließlich wegen einer schmerzhaften *Glossitis* (siehe S. 307) zum Arzt, haben bisher die schwerste Feldarbeit besorgt und kaum nennenswerte Müdigkeit gezeigt, besitzen daher meist nicht die geringste Krankheitseinsicht. Dennoch zeigt ihr Blut, wie ich beweisen konnte, schon alle typischen Befunde.

48jährige Frau, bisher stets ohne nennenswerte Ermüdung bei schwerster Feldarbeit, seit $^1/_4$ Jahr Bläschen und Brennen auf der Zunge. Der Arzt konnte ihr nicht helfen. Sehr geringe Gewichtsabnahme, ab und zu leichte Durchfälle.

Befund: Sehr gutes Aussehen, doch hier und da etwas gelblich. Alle Mucosae gut rot. Herz, Gefäße normal. Rötung und Bläschen der Zunge. Benzaldehyd schwach positiv. HCl-Defizit 20. Später Benzaldehydreaktion lange Zeit negativ. Hb. 90, R. 2,712, F.-I. 1,73!, L. 7800, $\eta = 3{,}7$. Serum goldgelb! $\mathcal{L}$. 20,2, Monoz. 5,1, einige Myelozyten. Plättchen vermindert. Anisomegalozytose, sehr viele Megalozyten. Monoz. jungkernig und abnorm gelappt. Kerne der N. sehr stark segmentiert.

Der zweite im Dtsch. Arch. f. klin. Med. mitgeteilte Frühfall mit 82—90% Hb. starb 1920 an klass. perniziöser Anämie. Andere Frühfälle entdeckte ich 1918 mit Hb. 98% und 1918 mit 87% Hb.; beide mit Glossitis, leben heute noch. Der erste Fall mit noch geringer Anämie und fast ohne Beschwerden, der zweite Fall jetzt stark anämisch.

Ähnlich liegt ein Frühfall von Schauman mit Glossitis seit 3 Jahren, vollständigem Wohlbefinden ohne Müdigkeit, Appetitabnahme, keine Atemnot oder Herzklopfen bei nicht allzu schwerer Arbeit. Darm normal, außer gelegentlichen Durchfällen. Botriozephalus seit Jahren. Befund: Leicht gelblicher Farbenstich, Glossitis, keine Blässe der Schleimhäute, Hb. 83% (Fleischl), R. 2,4, L. 3700 mit 40% $\mathcal{L}$., deutliche Megalozytose, Achylie. Später unter Behandlung Hb. 90%, R. 4,3 und mikroskopische R. alle (?) normal.

In anderen Beobachtungen sind die ersten Symptome des Leidens bei noch sehr geringfügiger Hb.-Abnahme hämorrhagische Diathese und Milztumor, spinale Nervenstörungen, leichte unmotivierte Durchfälle, Magenstörungen, vielleicht auch Leberzirrhosen.

Bei all diesen Erscheinungen ergibt das eingehend festgestellte Blutbild trotz fehlender oder geringer Hb.-Abnahme bereits alle charakteristischen Zeichen, insbesondere die Megalozytose[1]). In diesen Stadien sind viele Krankheitszeichen noch unbeständig und manche Klagen oft leicht zu beseitigen. Insbesondere ist der Blutzerfall noch sehr schwankend und geringfügig. Positive Benzaldehydreaktion kann sogar für lange Zeiten (bei täglicher Kontrolle!) fehlen.

Indessen gelingt eine wirkliche Heilung oder auch nur ein Verdrängen der charakteristischen Blutbefunde nicht. In Sprüngen zeigt sich wieder Verschlechterung. Auftreten neuer Beschwerden, Hb.- und R.-Abnahme und in einigen Monaten oder Jahren wird allmählich eine mittelstarke Anämie erreicht und das klinische Bild nimmt die Züge der ausgesprochenen Biermerschen Krankheit an.

Vollbilder. Stets sind Mattigkeit und rasche Erschöpfung die Hauptklagen; nebenbei machen sich besonders geltend Schwindel, Herzklopfen, Atemnot,

[1]) Wenn Zadek unter seinen Frühfällen mit typisch perniziös anämischem Blutbild einen einzigen mit Fehlen der Megalozytose und F.-I. von 0,74 hat, so scheint mir hier eine Komplikation vorzuliegen. Jedenfalls beweisen meine 10 Frühfälle mit typischem Blutbild mehr als die auch bei Zadek einzige Ausnahme.

Schlaflosigkeit, schlechter Appetit und öfters dyspeptische, seltener nervöse Symptome.

Das Aussehen der Kranken ist charakteristisch, ja häufig so typisch, daß der Erfahrene auf den ersten Blick die Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellt. Vor allem bietet die große Blässe eine der deutlichsten Erscheinungen; ganz besonders typisch ist aber das *strohgelbe* (so der Ausdruck von Biermer), zitronenfarbene (Vergleich der amerikanischen Autoren) Kolorit, das oft an Ikterus denken läßt. Subikterische und ikterische Färbungen sind ab und zu vorhanden. Diese Zitronenfarbe ist gänzlich verschieden von dem Alabasterweiß der Chlorose und dem fahlen Weiß der sekundären Anämie (Karzinom usw.). Dazu findet sich häufig eine leichte Gedunsenheit des Gesichtes, dessen matter Ausdruck trotz fehlender Abmagerung das ernste Leiden verrät. Der Ernährungszustand ist gewöhnlich ein guter, trotz hochgradigster Anämie; Komplikationen, besonders Appetitmangel und heftige Durchfälle können aber auch starke Abmagerung zur Folge haben. Die Haut des Körpers ist trocken, schuppt sich leicht ab. Öfters fallen abnorme Pigmentationen auf, deren Ursachen nicht immer klar sind. (Angeboren? Arsen? Affektion des chromaffinen Systems?)

Biermer diagnostizierte deshalb sogar einmal Morbus Addison. Auch Bittorf erwähnt bei Addisonscher Krankheit einen typischen Fall von Biermerscher Anämie. In der Literatur (s. besonders Mosse, Lenhartz) sind abnorme Pigmentationen öfters verzeichnet; auch ich habe sie gesehen. Bei den Untersuchungen von Schucany erwies sich die eigenartige Färbung einmal als typische Addisonpigmentation mit Atrophie der Nebennieren, ein andermal aber als Blutpigmentfärbung, und ein drittes Mal als Arsenmelanose.

Geringe Ödeme der Knöchel fehlen selten. In manchen Fällen sind, vorwiegend auf den Streckseiten der Extremitäten, feine Purpuraflecken zu entdecken.

Die Zunge ist rot und nie belegt. Auf der äußerst blassen Gingiva und am Palatinum sind kleine Petechien häufig. Nicht selten zeigen sich in vorgerückteren Stadien Nasen- und Zahnfleischblutungen. Unter diesen Umständen begegnet man, wenn auch nur höchst selten, Stomatitis und nekrotischer Angina. Mitunter besteht, besonders kurz vor dem Tode, starker Foetor ex ore, doch ist das recht selten.

Recht wichtig ist besonders auch für die Entdeckung von Frühstadien eine lokalisierte, periodisch auftretende *Glossitis* der Zungenspitze, der Zungenränder und Entzündung des Gaumens. Die Stellen sehen hochrot, wie entzündet, aus, sind leicht erhaben, verursachen brennende Schmerzen, verhindern oft die Nahrungsaufnahme und führen die Kranken wegen der Schmerzen oft schon bei 90—100% Hb. zum Arzt (eigene Beobachtungen). Seltener als diese entzündlichen Rötungen sieht man Bläschen oder kleine Rhagaden. Hunter, Lazarus, Türk, Matthes, Schauman, Zabel, Zimmermann, Wallgren und in letzter Zeit ganz eingehend Sackheim berichten über diese Zungenveränderungen, die aber auch bei anderen Anämien und anderen fieberhaften Erkrankungen vorkommen (Naegeli 1917). Noch häufiger als diese meist anfallsweise von Zeit zu Zeit auftretenden Entzündungen sind die schließlich entstandenen Atrophien, so daß die Zunge glatt und wie poliert aussieht. Alle diese Befunde sind zwar sehr wichtig für die Diagnose, aber nicht spezifisch und kommen auch bei anderen Anämien vor (mehrere eigene Beobachtungen; auch Herzog).

Bei genauem Nachforschen und Nachsehen kommt diese Glossitis bei $^{3}/_{4}$ aller Patienten vor[1]) und ganz häufig als Frühzeichen (Breuer); siehe die

---

[1]) Levine fand die Zunge nur in 16,5% der Fälle normal.

Zusammenstellung unserer Beobachtungen durch Grünig. Später tritt eine ebenso charakteristische *glatte Atrophie* der vorher geröteten Zungenstellen ein. Histologisch sind entzündliche Prozesse nachweisbar.

Analoge Prozesse verlaufen auch im Ösophagus und können starke brennende Schmerzen erzeugen, endlich sogar im Rectum mit sehr lästigem Pruritus.

Am Gefäßsystem sind als abnorme Verhältnisse Nonnensausen, labile, fast immer etwas erhöhte Pulszahlen, sehr oft mäßige, seltener starke Dilatationen des Herzens und vor allem Geräusche zu verzeichnen. Nach Art der akzidentellen Geräusche sind es zumeist systolische, mit Maximum an der Hörstelle der Pulmonalis; häufig hört man sie auch an der Mitralis und oft über allen Klappen; aber auch diastolische akzidentelle Geräusche gehören nicht zu den Seltenheiten. Die Intensität der Geräusche nimmt mit der Anämie zu und ist in schweren Fällen bedeutend, und vielfach führen sie zur Fehldiagnose Endokarditis.

Die Lunge zeigt gewöhnlich keine besonderen Befunde, vor allem werden pneumonische Erscheinungen vermißt. Dyspnoë ist bei Anstrengungen und oft schon in der Ruhe, besonders präagonal, vorhanden. Lungenödem ist in den letzten Lebensstunden sehr häufig und kann ganz plötzlich und unerwartet auftreten.

Störungen des Magen-Darmkanals gehören zum gewöhnlichen Bild der Krankheit. Überaus häufig ist starke Appetitlosigkeit und Abneigung vor Fleisch; nicht selten tritt Erbrechen auf, gewöhnlich sehr rasch nach der Nahrungsaufnahme, und in schweren Fällen wird häufiges und stürmisches Erbrechen beobachtet. Mitunter fühlt man, wie schon oben erwähnt, den kontrahierten Pylorus als harten Tumor. Der Magen ist nicht erweitert und nicht empfindlich, sofern nicht gerade Erbrechen vorhanden ist. Höchst charakteristisch ist die Funktion des Magens nach Probemahlzeiten, und zwar besteht hierin kein prinzipieller Unterschied, so verschieden auch die Ätiologie sein mag. Zunächst fällt die gesteigerte Motilität auf. Will man eine Stunde nach dem Probefrühstück den Magen aushebern, so erhält man keinen oder nur höchst spärlichen Inhalt. So sieht man sich gezwungen, schon nach $^1/_2$ Stunde Mageninhalt zu entnehmen, und ist auch jetzt von der geringen vorhandenen Menge überrascht. Der gewonnene Saft enthält in der großen Mehrzahl der Fälle weder freie Salzsäure noch Pepsin, noch Labferment, noch Labzymogen, ebenso fehlt Milchsäure und vermehrter Schleim. Viel seltener ist freie HCl in geringer Menge nachweisbar.

Die *Achylie* ist für die Lehre der perniziösen Anämie als Konstitutionskrankheit von ganz besonderer Bedeutung. In einer eingehenden Studie versucht daher Weinberg als Schüler von Martius die absolute Konstanz der Achylie zu beweisen und den Satz zu vertreten, daß die Achylie stets vor der Anämie bestanden habe und eine Entwicklung der Achylie nie beobachtet worden sei.

Nach den Erfahrungen an über 100 Kranken der Rostocker Klinik hat es sich in der Tat so verhalten. Weinberg prüft jetzt auch alle Beobachtungen der Literatur und lehnt diejenigen, die freie HCl aufweisen, als sichere perniziöse Anämie ab, wozu er meines Erachtens berechtigt ist, und weist darauf hin, daß auch bei den perniziösen Anämien mit erkannter Ursache (Botrioz., Gravid.) Achylie häufig vorkomme. Er verlangt daher den Nachweis, daß es überhaupt eine kryptogenetische perniziöse Anämie ohne Achylie gebe.

In meiner Studie im Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**. 1917 zeigte die Beobachtung 7 bei einer späteren Prüfung (März 1918): freie HCl 3, Gesamtac. 12, Radiolog. kleiner Magen mit starker Hypermotilität.

Noch beweisender ist die Erkrankung einer jetzt 39jährigen Frau, die seit 7 Jahren an perniziöser Anämie leidet, viele Remissionen bot, 1913 schon in der Klinik Megalozytose aufwies und 1915 bei zwei eigenen Untersuchungen das Vollbild des Blutbefundes dargestellt hat:

Hb. 82, R. 3,62, F.-I. 1,1, so niedrig trotz zahlreicher Megaloblasten infolge vieler Mikrozyten, η trotzdem 3,6! Dunkelgelbes Serum. L. 5825, davon $42^{1}/_{3}$% 𝓛., Plättchen wenig, abnorm stark segmentierte N.- und Monozytenkerne.

Notiz 27. Mai 1915: Auf den ersten Blick typisches Bild der perniziösen Anämie. Damals bestand auch typische Glossitis, positive Benzaldehydprobe, gelb-blasses Aussehen.

Am 13. März 1918 zeigte sie Hb. 87, R. 3,8, F.-I. 1,1, Serum nicht gelb, $\eta = 3{,}8$. Formelemente 37,6%, R.-Größe 97 μ^3, typische Megalozytose und Mikrozytose, 𝓛. 36,4%. Magen ohne Ptosis, Peristole gut, radiologisch gute Motilität. Auf Probefrühstück, 60 ccm Inhalt, freie HCl 12, Gesamt-Ac. 33.

Es ist übrigens sehr zu berücksichtigen, daß das Fehlen freier HCl noch lange nicht als völlige Versiegen der HCl-Bildung bedeutet, sondern meist nur eine quantitative Differenz bedeutet.

Auch Knud Faber sah unter 207 Fällen von Achylie, davon 22 perniziöse Anämien, die Achylie 3, 7, ja 10 Jahre der Anämie vorausgehen. Er sieht aber chronische Gastritis als Ursache der Achylie an.

Im übrigen ist aber fraglos die Achylie der fast regelmäßige Befund[1]) und dazu gesellt sich die Hypermotilität, die besonders auch in eigenen Röntgenuntersuchungen überaus deutlich in Erscheinung trat.

Wenn in einigen Beobachtungen der älteren Literatur verringerte Motilität verzeichnet ist, so lagen wohl frühere Magenerkrankungen oder Komplikationen vor, sofern es sich überhaupt um perniziöse Anämie gehandelt hat.

Die Darmfunktionen sind gleichfalls häufig gestört, und zwar beobachtet man oft *Durchfälle*, die mit Obstipation abwechseln können. Die mikroskopische Untersuchung auf Parasiteneier sollte niemals unterlassen werden. Die Durchfälle sind gelegentlich Frühsymptome, zeigen sich ganz unmotiviert und launenhaft, machen keinerlei Schmerzen, sind aber mitunter so reichlich, daß sogar an Typhus gedacht wurde.

Der Leib ist nicht empfindlich, oft aber aufgetrieben oder durch Ascites oder Meteorismus ausgedehnt. Seröse Ergüsse können freilich im Leben nur selten nachgewiesen werden, da sie zu geringfügig sind.

Gar nicht selten ist die Leber[2]) etwas vergrößert, während die Milz zumeist normale Grenzen innehält; doch gibt es davon Ausnahmen, und ich habe relativ oft mäßig große oder eben deutlich palpable Milztumoren gefunden. Niemals sollte dieser Befund in der Diagnose stutzig machen.

Der *Urin* ist gewöhnlich dunkel, auch bei normaler Menge; seine Färbung beruht auf erheblich gesteigerten Urobilinmengen; immerhin ist Urobilin und Urobilinogen zwar sehr oft als sehr wichtiger Befund, aber doch nicht konstant vorhanden. Das Indikan ist in vielen Fällen nicht vermehrt, in anderen deutlich gesteigert. Eiweiß in mäßiger Menge ist ein häufiger Befund, ebenso eine leichte Zylindrurie.

Die Harnsäurewerte sind meist normal, aber mitunter sehr schwankend. Die Diazoreaktion traf ich wie andere stets negativ. Theoretisch wichtig wäre die große Eisenausscheidung durch den Urin (Damaskin, Jolles, Winkler, Hueck, Böckmann und Hansen). Indessen erklärt Queckenstedt den Befund des Harneisens als nicht maßgebend und den Eisenstoffwechsel als diagnostisch nicht verwertbar, da eine nennenswerte Abweichung der Gesamteisenausfuhr gar nicht bestehe.

Gallenfarbstoff fehlt selbst bei deutlich vorhandenem Ikterus und auch bei hohen Bilirubinmengen im Serum. Die Bilirubinbildung ist wohl eine anhepatische.

Auch im Kot findet man meist bedeutende Urobilinmengen.

Mitunter sind die Knochen ausgesprochen druckempfindlich. Eine etwa vorhandene Lymphknotenschwellung ist stets durch Komplikationen bedingt.

---

[1]) Unter 150 Fällen hat Levine nur 3 mit freier HCl und davon werden 2 Fälle als zweifelhaft bezeichnet.

[2]) Über die ungeklärten Beziehungen zur Zirrhosis S. 304.

Entzündliche oder thrombotische Erscheinungen fehlen im ganzen Verlauf der perniziösen Anämie so gut wie vollständig, und dieses zuerst von H. Müller, dann von Birch-Hirschfeld betonte negative Symptom hat diagnostischen Wert und ist aus Blut- und Knochenmarksbefund zu erklären. (Fehlen der Blutplättchen, der Knochenmarksriesenzellen, Vorliegen von Myeloblastenmark und der Fibrinvermehrung.)

Mannigfaltig sind die *Störungen des Nervensystems.* Neben der sehr häufigen Apathie kommt viel seltener eine abnorme Reizbarkeit zum Vorschein. Selbst bei 80% Hb. sah Camp Anfälle von Gewalttätigkeit, Größen- und Verfolgungsideen; ähnlich lauten die Beobachtungen von Siemerling und Marcus. In einem meiner Fälle führte die Brutalität zur Ehescheidung des vorher in seinem Gefühlsleben ganz normalen Gatten. In einer anderen Beobachtung mußte ein Mann vor den Gerichten geschützt werden, weil er völlig sinnlos Billardkugeln stahl und nachher keinerlei Erinnerung mehr besaß. Bei hochgradigen Anämien sind Halluzinationen, Delirien, Fluchtversuche und endlich schweres, mehrere Tage andauerndes Koma häufigere Erscheinungen.

Funktionelle Störungen der Nerven und degenerative Prozesse werden seit Lichtheim und Minnich in manchen Beobachtungen erwähnt. Mitunter sind die Läsionen unbedeutend, müssen gesucht werden und bestehen nur in leichten Paresen der Extremitätenmuskeln, besonders aber in Anästhesien und Parästhesien der periphersten Gebiete, in Abschwächung oder Erlöschen der Patellarsehnenreflexe, Babinskischem Phänomen oder Blasenschwäche. In anderen Fällen treten aber diese nervösen Symptome schon recht frühzeitig auf und führen zu starker Ataxie und zu einem der Tabes sehr ähnlichen Symptomenkomplex (Pupillenstarre? Pupillenträgheit? Sensibilitätsstörungen, erloschene Patellarsehnenreflexe, Ataxie, Blasen- und Mastdarmstörungen). Weit seltener kommen Erhöhungen der Reflexe und spastische Erscheinungen zum Vorschein, die als initiale Prozesse zu den schweren tabesähnlichen überführen können.

Eigene Beobachtung: 37jähriger Mann, vor 7 Wochen plötzlich mit Schwindel erkrankt. Seither gelbliches Aussehen. Appetit ordentlich. Nie Durchfälle, etwas matt und müde, doch sei das nicht schlimm. Kältegefühl der Beine und Pelzigsein. Urin und Stuhl kann er nicht beherrschen; beim Stuhl fehlt ihm das Gefühl. Gang seit ganz kurzer Zeit unmöglich.

Befund: Gang enorm ataktisch, unmöglich ohne Unterstützung, spastisch und taumelnd, Fußspitzen kleben. Pupillen reagieren gut. Patellarklonus, enorm gesteigerter Achillessehnenreflex, Fußklonus. Babinski und Oppenheim positiv. Arme ohne wesentlich abnorme Befunde, aber fehlende Trizepsreflexe. Bauchdeckenreflexe positiv. Viele Zonen der Anästhesie und Hypästhesie an Beinen, Rücken, Leib, rechter Schulter, links im Gesicht. Hb. 55, R. 2,056, F.-I. 1,36. Typisches Blutbild bei zahlreichen Untersuchungen. Unter Arsentherapie Besserung auf Hb. 70, R. 2,12. Der Gang wurde sehr gebessert, blieb aber spastisch und ataktisch.

Auch hemiplegische Attacken, Paresen der Gesichtsmuskulatur und andere zerebrale Symptome sind in Spätstadien beobachtet und können durch pachymeningitische, zuweilen sehr ausgedehnte Blutergüsse erklärt werden. Nur ganz ausnahmsweise kommen größere Hirnblutungen vor.

Die erwähnten Nervenstörungen gleichen außerordentlich dem von Strümpell entworfenen Bilde der kombinierten Systemerkrankung, bei der meistens schwere Anämie ausdrücklich angegeben wird. Leider fehlen hämatologische Untersuchungen; aber es ist wahrscheinlich, daß zum Teil echte perniziöse Anämien vorgelegen haben, sowohl auch in der neuen Beobachtung von Somerville.

Sehr selten (Schleip, Bramwell, Riggs) gehen angeblich die nervösen Störungen der Anämie längere Zeit voraus. Es ist aber nicht geprüft und daher unbewiesen, daß dann Megalozyten und das typische Blutbild gefehlt hätten.

Der *Stoffwechsel* der perniziösen Anämie ist in gewissen Stadien gestört, obwohl manche frühere Untersuchungen nur geringe Alterationen, ja sogar Eiweißansatz verzeichnet hatten.

Die *Studie* von Rosenqvist hat gezeigt, daß Perioden von Eiweißzerfall, trotz genügender Nahrung und der nötigen Kalorienzahl, und Perioden von N.-Ansatz miteinander wechseln können. Ebenso findet sich zeitweise eine hochgradige Steigerung in der Ausscheidung der endogenen Purinkörper, ohne daß ein Parallelismus zwischen N.-Bilanz und Purinwerten bestände. Bei Beginn der Blutregeneration wird oft bei beginnendem N.-Ansatz eine mächtige Steigerung des Purin-N. und der Phosphorsäurewerte für einige Tage konstatiert, die aber bald wieder abfallen. Mit der fortschreitenden Rekonvaleszenz nähern sich sämtliche Befunde mehr und mehr normalen Verhältnissen. Der Grad der Anämie und das Fieber haben gar keinen Einfluß auf den Eiweißzerfall, den Rosenqvist als reine Toxinwirkung auffaßt. Die Eiweißverluste sind zu groß, als daß sie allein aus dem Blute hergeleitet werden könnten; es ist deshalb hauptsächlich eine Schädigung der Gewebe anzunehmen, zumal sogar durch kompensatorische Mehrleistung des Knochenmarkes die R.- und Hb.-Werte in der Periode des Eiweißzerfalles noch zunehmen können. Strauss hat freilich gegen diese Untersuchungen von Rosenqvist wegen der Nichtbestimmung des Kotes einige Einwände gemacht.

Auffällig bleibt aber doch für die große Mehrzahl der Erkrankungen, daß eine Abmagerung selbst bei jahrelanger Krankheit ausbleibt. Es muß deshalb doch wohl oft der Einfluß auf den Stoffwechsel gering ausfallen.

Daß die Oxydationsprozesse des Organismus trotz schwerster Anämie nicht leiden, ist heute von allen Autoren anerkannt. Die Resorption der Nahrung erleidet selbst in den schwersten Stadien keinen Schaden.

An den *Sinnesorganen* werden bei perniziöser Anämie recht häufig Störungen konstatiert. Seit Biermer achten wir auf die Retinalblutungen, die gewöhnlich streifenförmig neben den Gefäßen verlaufen; in seltenen Fällen aber so intensiv aufgetreten sind, daß schwere Sehstörungen daraus entstanden. Die Retina ist äußerst blaß; die Venen verlaufen stark geschlängelt. Die diagnostische Bedeutung der Retinalblutungen ist eine beschränkte, da man sie nicht selten auch bei Karzinom auftreten sieht und sie andererseits bei der Biermerschen Anämie während der ganzen Dauer des Leidens oder bis kurz vor dem Tode vermißt werden können.

Zum Bilde der Biermerschen Anämie gehören fieberhafte *Temperaturen*, die nur selten ganz vermißt werden, aber öfters nur zeitweise in Beobachtung kommen. In einzelnen Fällen ist hohes und kontinuierliches, öfters aber ein mäßiges und sehr unregelmäßiges, langdauerndes Fieber (38—38,5°) vorhanden. Mitunter kommen unter schweren klinischen Erscheinungen sehr hohe Temperaturen (40—40,5°) für ganz kurze Zeit zur Beobachtung, die zu Verschlimmerung und Tod, manchmal aber auch zur Remission oder bei geklärter Ätiologie zur definitiven Heilung führen, und dann wie Krisen aufgefaßt werden müssen.

Das Fieber geht dem toxischen Eiweißzerfall nicht parallel, auch nicht den Blutveränderungen. Schweiße werden nie beobachtet.

Blutbefunde.

Der Blutbefund ist für die Auffassung der perniziösen Anämie von grundsätzlicher Bedeutung und sichert erst die Diagnose. Darüber kann heute gar kein Zweifel mehr bestehen.

Die *Gesamtblutmenge* ist herabgesetzt, und wie Sektionen zeigen, häufig in sehr starkem Grade.

Wenn sie bei gasanalytischer Methodik vermindert, normal oder vermehrt (!) gefunden wurde (Smith), so steckt in diesen Resultaten irgendwo ein Fehler; denn bei allen Sektionen ist die Herabsetzung der Blutmenge konstant und ohne weiteres auffällig.

Die *Gerinnung des Blutes* ist herabgesetzt, wenigstens in späteren Stadien. Kleine Stichwunden bluten dann oft auffällig lange nach. Oft zersetzt sich der herausquellende Bluttropfen ganz rasch in Serum und Gerinnsel. Französische und nordische Autoren legen großes diagnostisches Gewicht auf die mangelhafte Trennung des Blutkuchens vom Serum. Ich finde aber in den Ausschei-

dungsröhrchen stets gute Serumausscheidung und gut gebildetes Koagulum. Bei der Verwendung von Spitzgläschen könnte es vielleicht anders sein.

Die *Farbe des Serums* ist in den schweren Stadien und bei der größten Mehrzahl auch der weniger vorgeschrittenen Fälle ein ausgesprochenes Dunkelgoldgelb (siehe S. 58). Auf die hohe diagnostische Bedeutung dieser Serumfarbe habe ich 1913 hingewiesen als Unterschied gegenüber fast allen anderen Anämien. Die Farbe entsteht durch Bilirubinderivate (siehe besonders Hijmans van dem Bergh, Lepehne u. a.). Ich habe bis 120 mg Bilirubin im Serum gefunden, während 6 mg den normalen Wert darstellen. Bei weitgehenden Remissionen nimmt die Intensität der Färbung erheblich ab, und in 7 Fällen konnte ich schließlich bei relativ hohen Hb.-Werten normale Serumfarbe feststellen. Wie Erben habe ich wahrgenommen, daß ursprünglich goldgelbes Serum nach einiger Zeit schön grün fluoreszierend wurde (Urobilinbildung!).

Hämolytische Vorgänge (Hb. im Serum) habe ich in vielen Hunderten von Untersuchungen niemals gesehen; ebensowenig hat die große Mehrzahl anderer Autoren das bemerkt. Entgegengesetzte Angaben halte ich deshalb für technische Fehler. Hämolysine sind von Stejskal, Hirschfeld, Roth u. a. nie getroffen worden.

Die osmotische Resistenz traf ich stets normal (siehe auch S. 63) oder leicht erhöht.

Das *Serumeiweiß* ist meist in ungefähr normaler Menge (7—8% Eiweiß) vorhanden, wie ich durch Hunderte von refraktometrischen Untersuchungen ersehen habe. Eine Hydrämie besteht also im allgemeinen nicht. Erst bei akuter Verschlechterung sinkt der Eiweißgehalt. Bleibt jedoch der Patient längere Zeit auf dem niedrigen Hb.-Wert, so stellt sich auch der Eiweißgehalt wieder auf die Norm ein.

Die Globuline stehen in der Mehrzahl der Fälle an der oberen Grenze der Norm (um 40%), zeigen in einzelnen Beobachtungen aber auffällig niedrige Werte.

Zu den wichtigen Symptomen des Blutbildes gehört die sehr starke, oft extreme Abnahme der *Blutplättchen*. Dabei sind dann aber die wenigen vorhandenen Plättchen oft abnorm groß. Diese Verhältnisse gehören zu den wesentlichen, nie fehlenden Erscheinungen der perniziösen Anämie.

Das Fibrinnetz bildet sich immer nur spärlich aus.

Die *roten Blutkörperchen* sind in ihrer Zahl oft enorm herabgesetzt. Wenn schon Werte nahe einer Million im Kubikmillimeter häufig bei der ersten Untersuchung gefunden werden, so sind in den Vollstadien Zahlen von 800 000, 600 000, 400 000 die Regel, ja selbst tiefere Werte durchaus nicht selten. Bekannt ist der Fall von Quincke mit 143 000, der in Remission überging; ich selbst habe einmal nur 138 000 (Mittel aus zwei fast völlig identischen Zählungen) konstatiert. Ziegler hat als Minimum 110 000 in der Agone gefunden.

Das Volumen der Blutkörperchen ist gegenüber dem Plasmavolumen herabgesetzt; aber das Volumen des einzelnen Blutkörperchens ist beträchtlich erhöht, wie wir dies als regelmäßigen Befund nachweisen konnten (siehe S. 69). Das fällt schon bei der Besichtigung der Zellen bei der Kammerzählung auf, indem die R. viel plastischer als sonst heraustreten.

Alle Autoren, die in der neuesten Zeit das Volumen des einzelnen roten Blutkörperchens ermittelt haben, wie C. Fröhlich, Bönniger, Czaki, bestätigen diese Angaben des großen Volumens.

Der Eiweißgehalt in den roten Blutkörperchen (funktionelle Riesen!) ist vermehrt (Jaksch, Dunin usw.).

Selbstverständlich ist auch das Hb. reduziert, und bei den Vollbildern werden gewöhnlich 20—30%, in den ganz schweren Fällen 12—10—8—7% gefunden.

Über die zuverlässige Feststellung so tiefer R.- und Hb.-Zahlen siehe S. 29 und 36.

Färbeindex. Zu den auffälligsten Erscheinungen der Krankheit gehört die absolut sichere, von mir allein mehr als tausendfach festgestellte Tatsache, daß die Erythrozytenwerte relativ stärker herabgesetzt sind als die Hb.-Zahlen, also ein *hoher Färbeindex* gefunden wird. Damit setzt sich der Blutbefund in großen Gegensatz zu fast allen anderen Anämien. Durch die Rückkehr der Erythropoese in embryonale Bahnen kommt es eben zur Bildung abnorm großer, abnorm Hb.- und abnorm eiweißreicher Erythrozyten (vgl. auch S. 110 und 318).

Diese zuerst von Hayem und Quincke, ganz besonders aber von Laache und dann von Ehrlich betonten Beziehungen sind heute allgemein anerkannt. Viele biologische Erscheinungen lassen sich gar nicht anders verstehen, so die von Alder festgestellte bedeutende Volumenzunahme der R., die dem F.-I. parallel geht. Capps hat auch den Volumenquotienten der Zellen (S. 66) erhöht gefunden. Erben berechnet das Gewicht des einzelnen R. durchschnittlich $2^1/_2$ mal so hoch als normal, den Eiweißgehalt fast doppelt so hoch und die Eisenmenge erhöht. v. Jaksch, Dunin bestätigen die Erhöhung des Eiweißgehaltes, selbst der Katalasengehalt der einzelnen R. ist erhöht (Thienen, Nissen).

Die Erhöhung des Färbeindex ist so unzweifelhaft vorhanden, und ich habe sie in über 200 Erkrankungen so konstant gefunden, daß ich ihr einen diagnostisch sehr hohen Wert beilegen muß. E. Grawitz, der diese Ermittlungen immer für irrig erklärt hat, glaubte, es würden die Mikro- und Poikilozyten bei der R.-Bestimmung nicht mitgezählt, so daß daraus Irrtümer hervorgehen. Nun fehlt in tadellosen Ausstrichpräparaten eine Poikilozytose stärkeren Grades geradezu häufig, und doch ist der Färbeindex bedeutend erhöht. Ganz ausgesprochen wird die gleiche Erfahrung bei der Remission gemacht, wie Brösamlen bei mir gezeigt hat. Nur bei stärkeren Komplikationen, Tuberkulose, Nephritis, starken Ödemen kann man etwas niedrigere Färbeindizes feststellen. So kann es denn vorkommen, daß durch eine starke Schizozytose der F.-I. sinkt (Beispiel S. 309), weil vielfach aus einer Zelle je zwei geworden sind. Nur bei Anwesenheit von sehr vielen Mikrozyten kommt es daher zu F.-I. nahe an 1,0. Je weniger ausgesprochen kleine Zellen da sind, um so höher fällt der F.-I. aus, so besonders in der Remission (Brösamlen). Viele klinische Angaben aus früherer Zeit, die niedrige Hb.-Wert angeben, sind nicht genügend zuverlässig oder mit schlechten Apparaten (Fleischl) erhalten; auch darf man in dieser Frage nicht vergessen, daß auf den Kliniken vielfach nicht einmal die Assistenzärzte, sondern Studenten und Famuli die Bestimmungen vornehmen.

Noch 1920 hielt Pappenheim (in Kraus u. Brugsch) die gute Hb.-Farbe der Zellen bei perniziöser Anämie nicht im Zusammenhang stehend mit dem größeren Volumen, sondern für eine „toxogene Gerbungspachydermie“ (vgl. S. 110).

Wie oft hat ein angeblich erniedrigter F.-I. sich bei meiner eigenen Prüfung als ansehnlich erhöht herausgestellt. Beweisend sind nur die sicheren Megalozyten und F.-I. über 1,3 und um so mehr, je höher der F.-I. ausfällt. In manchen regenerativen Stadien und bei hämolytischer Anämie sind die Werte auch etwas über 1,0—1,3, und darf daher ein mäßig erhöhter F.-I. in seiner Bedeutung nicht überschätzt werden.

Die Ausmessung der R. im Ausstrichpräparat ist eine völlig überflüssige, vor allem aber sehr leicht irreführende Methode. Je nach der Dünne der Schicht und der Schnelligkeit des Eintrocknens können die Zellen größer oder kleiner sein, wie man im gleichen Präparat demonstrieren kann. Schon mäßige Durchmesservergrößerungen machen aber für das Volumen viel aus.

Die mikroskopische Betrachtung der R. ergibt nur selten blasse, sondern fast nur (s. Taf. X, Zelle 12; Taf. XVII—XIX) gut Hb.-haltige Zellen, so daß man bei bloßer Betrachtung des Blutbildes meist gar nicht an Anämie denkt, wegen der so sehr guten Färbung der Zellen. Meist sind diese etwas größer als normal; dazu kommen in wechselnder Menge typische Megalozyten. Mikro- und Poikilozten sind öfters zahlreich, aber mitunter fast fehlend. Der gute Hb.-Gehalt der Zellen ist auch schon aus dem Nativpräparat zu erkennen.

Polychromatische Zellen und basophil punktierte Erythrozyten können manchmal in ansehnlichen Mengen bemerkt werden; bei schweren Zuständen sind sie spärlich, vor dem Tode gewöhnlich nicht vorhanden; dagegen

überschwemmen sie zu Tausenden in den Stadien ausgesprochener Remission das Blut. Sie sind wie überall auch hier die Anzeichen der Regeneration.

Das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen ist ein sehr launenhaftes. Sehr selten trifft man sie relativ reichlich; meist muß man sie sehr lange suchen, oft fehlen sie auch ganz. Außer zu Zeiten ausgesprochener Besserung überwiegen die Megaloblasten.

Da ihre Anwesenheit sehr große diagnostische Bedeutung verdient, so muß in einem zweifelhaften Falle sorgfältig und lange auf Megaloblasten gesucht werden. Häufig ist Kernzerfall, seltener Mitose nachweisbar. Megaloblasten sind bei eintretender Besserung relativ zahlreich im Blute, mitunter aber auch kurz vor dem Tode. In diesem letzteren Falle muß man eine Schädigung des Knochenmarkes in dem Sinne annehmen, daß das Organ die ihm innewohnende Fähigkeit verloren hat, größere Mengen unreifer Elemente vor dem Übertritt ins Blut zurückzuhalten.

An der großen diagnostischen Wichtigkeit der Megaloblasten halte ich mit Ehrlich durchaus fest. Es ist ja richtig und bereits vielfach oben betont, daß auch bei anderen Affektionen an Megaloblasten erinnernde Makroblasten vorkommen, aber fast immer nur neben viel zahlreicheren Normoblasten und dann, wenn (Kinderanämie, Leukämie, Knochenmarkskarzinom) Erythroblasten in erheblicher Menge kreisen. Hier aber, bei perniziöser Anämie, ist es so, daß die wenigen nach langem Such n gefundenen Erythroblasten entweder alle oder in der Mehrzahl typische Megaloblasten sind. Bei keiner anderen Anämie besteht ein gleiches Verhalten, und deshalb ist der Befund sicherer Megaloblasten doch von hoher Bedeutung.

Beweisend sind die ganz jungkernigen Megaloblasten (Exemplare auf Taf. X, Zelle 12 und auf Taf. I), ferner ebenso die ganz ausgereiften Megaloblasten, die kleine pyknotische Kerne in sehr großen Zellen zeigen. Gerade der Nachweis dieses Reifeprozesses ist von großer diagnostischer Bedeutung.

Dauernd oder für längere Zeit trifft man indessen Megaloblasten nie reichlich an. Fälle mit viel Erythroblasten entsprechen offenkundig nicht der Biermerschen Krankheit.

Mit Giemsa findet man im Blute perniziöser Anämie ferner Kernreste, Ringkörper in abenteuerlichen Formen, meist rot, seltener blau gefärbt. Ab und zu trifft man, besonders in polychromatischen Zellen, Howell-Jollykörper und kleine Chromatinreste. In dünnen Ausstrichen begegnet man auch roter basophiler Granulation, oft mit Ringen oder blauer Punktierung gemischt. Endlich ist das Vorkommen roter (azurophiler) Polychromasie zu erwähnen.

Von großer Bedeutung ist die Neigung der Krankheit, durch regenerative Vorgänge, besonders unter Arsen, die Anämie zeitweise auszugleichen oder doch aufzuhalten. Diese Regeneration zeigt sich besonders klar am roten Knochenmark fast aller Knochen. Gemessen an der O_2-Zehrung fand Morawitz die Regeneration zwar deutlich, aber doch immer ziemlich bescheiden, und beurteilt nach den Kriterien des morphologischen Blutbefundes ist sie meist auch nicht sehr stark und hält keinen Vergleich aus zu den Vorgängen bei hämolytischen Anämien.

Die *weißen Blutkörperchen* sind bei perniziöser Anämie, wenige Spezialfälle, z. B. Blutkrisen oder Komplikationen oder Initialfälle abgerechnet, stets vermindert, und zwar in allererster Linie die N., während eine wesentliche Verminderung der ℒ. bei der Intaktheit des lymphatischen Apparates gar nicht oder nur durch Komplikationen entsteht. So begegnet man trotz L.-Zahlen von 4000, 3000, 2500 und tiefer vielfach 1500—2000 ℒ., d. h. sehr hohen Prozenten: 40—50—60% ℒ., während die Knochenmarkselemente relativ, prozentlich, besonders aber absolut bedeutend zurückgedrängt sind, ein Bild, das aufs glänzendste die schwerste Markinsuffizienz dokumentiert. So sind häufig die N. auf $^1/_3$—$^1/_4$ der normalen absoluten Werte und tiefer herabgesetzt.

Es kann, wenn auch extrem selten, zu absoluten ℒ.-Vermehrungen kommen, so berichtet Ziegler von 4000 ℒ. und verzeichnet auch lymphatische Herde im myeloblastischen Mark. Bei diesen Zahlen muß man aber immer bedenken, daß sie bei der starken Verminderung der Gesamtblutmenge doch keine lymphatische Überproduktion bedeuten. Mein höchster ℒ.-Wert ist 2640; der Durchschnitt der letzten 40 Fälle zeigt aber nur 1318 ℒ.

Eingehende Untersuchungen zeigten mir wichtige Befunde an den *Monozyten*. Ihre Zahl sinkt parallel der Schwere der Anämie und geht in extremen Stadien auf 1—$^1/_2$—0% zurück. Stets ist der Monozytenwert vermindert, besonders in absoluten Zahlen. Dabei fand ich als neue Erscheinung, daß die Monozyten bei perniziöser Anämie meist ausgesprochen jungkernig und oft in abenteuerlicher Weise gelappt sind, ganz besonders in Regenerationsstadien. Dieser Befund ist so konstant, daß ich ihn mit zur Diagnose verwerte. Bei Durchsicht meiner Fälle treffe ich auch nicht einen einzigen ohne Verminderung dieser Zellart. Meist ist die Abnahme sehr stark. Mehrfach sah ich Erythrozyten von Monozyten phagozytiert im strömenden Blute!

Auch die Eos. sind stark reduziert und fehlen nicht selten ganz, besonders in den schwersten Krankheitsstadien.

Myelozyten finde ich in der Mehrzahl der Fälle ($^1/_2$ bis ca. $1^1/_2$%). Ihr Auftreten ist ein launenhaftes Sie sind nach früher entwickelten Prinzipien Zeichen schwerer Markaffektion und bedeuten keineswegs den Beginn einer myeloischen Hyperaktivität.

Dieses Blutbild ist in ca. 90% der Fälle in der geschilderten Weise vorhanden; Ausnahmen (z. B. erhebliche $\mathcal{L}$.-Verminderungen) kommen bei Komplikationen vor (besonders bei Durchfällen und Erbrechen), die eben alle Gesetze durch die Herrschaft neuer Gesetze verändern.

Unter Umständen erfährt das Leukozytenbild der perniziösen Anämie eingreifende Änderungen. Wenn eine entschiedene Besserung eintritt, so verrät das Knochenmark seine erneuerte Tätigkeit nicht nur durch eine Blutkrise mit viel kernhaltigen R., sondern auch durch eine kurzdauernde Leukozytose mäßigen Grades. Sie wird besonders bei gelungener Abtreibung eines Bandwurms beobachtet.

Folgendes sind die häufiger vorkommenden Typen des Blutbildes:

I. Häufigstes Bild: Perioden d. Verschlimmerung und Besserung greifen ineinander ein.	2. Schwerste Zustände: besonders vor dem Tode.	3. Rasch einsetzende Besserung	4. Allmählich fortschreitende Erholung
Polychromasie häufig	Polychr. selten oder zuletzt 0	Polychr. häufig	Polychr. erst häufig, dann abnehmend
Bas. Punktierung nicht häufig	B. Punkt. selten oder zuletzt 0	B. Punkt. häufiger	B. Punkt. erst häufig, dann $>$
KernhaltigeErythrozyten selten	K. E. selten oder 0 oder agonal reichlich	K. E. häufig (Blutkrisen!)	K. E. in steter Abnahme
L. ca 2—4000	L. enorm reduziert	Vorübergehend L. 8—15 000	Allmählicher Anstieg 3000—4000—6000
N. ca. 1000—2000	N. äußerst wenig 500—100!	N. stark vermehrt	N. zunehmend, 2000—4000—6000
Monoz. sehr reduziert	Monoz. bis auf 0 reduziert	Monoz. vermehrt	Monoz. Anstieg von 1—4—7%
Eos. meist 1—2%	Eos. $>$ 0	Eos. vermehrt	Eos. 2—5 $<$ %
$\mathcal{L}$. 50% und mehr	$\mathcal{L}$. 70% und mehr	$\mathcal{L}$. Prozentual stark reduziert	$\mathcal{L}$. Proz. sinken 60—40—20

Die *Blutbefunde in der Remission* sind von Brösamlen nach meinen Beobachtungen mitgeteilt. Es wird die Megalozytose außerordentlich ausgesprochen und man erhält oft 60% Hb. und 2,0 R. oder 90% Hb. und ca. 3,0 R.

Jetzt fehlen Mikro-Poikilozyten nahezu ganz, das Volumen der einzelnen R. ist hoch und entspricht dem F.-I. Die weißen Blutzellen nehmen mit der Besserung zu und auch Blutplättchen zeigen sich jetzt etwas reichlicher. Besonders typisch ist auch der regelmäßige langsame Wiederanstieg der Monozyten, den ich immer getroffen habe.

Eine ganze Anzahl der Erkrankungen tritt durch reine megalozytische Regeneration in weitgehendste Remission über; bei völlig normalen Hb.-Werten findet sich aber noch beträchtliche R.-Verminderung; die Kranken fühlen sich durchaus gesund und völlig leistungsfähig, so daß wir diese Art der Regeneration gewiß nicht als eine unzweckmäßige, aber natürlich doch als eine hochgradig krankhafte bezeichnen müssen.

Auch zu diesen Zeiten, wo kaum ein einziger Mikrozyt vorhanden ist, also eine irrige R.-Zählung niemals in Frage kommt, bleibt der Färbeindex hoch (z. B. 1,6 eig. Beobachtungen) und der Viskositätswert ganz abnorm hoch.

Bei noch weiter fortschreitender Besserung nähert sich die Megalozytose einer Bildung von Zellen, die nicht sehr auffällig groß und fast ganz gleichmäßig beschaffen sind, aber bei genaueren Prüfungen doch abnorm großes Volumen besitzen.

Dies läßt sich jetzt noch durch Volumenbestimmungen feststellen. In letzter Zeit weist auch Zadek in interessanten Beobachtungen auf dieses Bild der so außerordentlich weitgehend gebesserten Fälle hin, die ich schon in der 3. Auflage geschildert habe. Daß die Zellen aber tatsächlich jetzt noch nicht normal sind, konnte ich aber doch durch Volumenbestimmung beweisen.

Die Angabe von Zadek, daß die Tibia jetzt gelbes Mark enthalte, beweist wenig. Alder hat auch 4mal in gewöhnlichen Zeiten der schweren Perniziosa in der Tibia nur Fettmark getroffen bei Knochenpunktion.

Jede Erholung kann rasch von einem Rezidiv zerstört werden. Selbst bei weitgehender Remission kann man mitunter noch Megaloblasten finden (z. B. in eigener Beobachtung bei 70% Hb.).

Das Auftreten einer Normozytose mit erniedrigtem F.-I. sah ich nur dann, wenn es sich nicht um Remission, sondern um den Beginn der Heilung in den Fällen mit erkannter Ätiologie gehandelt hat.

Der Blutbefund der aplastischen Biermerschen Anämie (s. S. 368ff.) mit gelbem, fetthaltigem Mark ist charakterisiert durch völliges oder nahezu vollständiges Fehlen der Reaktionsphänome des Knochenmarkes. Vor allem fehlen Erythroblasten; die L. sind spärlich, insbesondere die N.; Monoz. können total fehlen. Basophil granulierte R. sind bisher stets vermißt worden. Polychromasie fehlt oder ist äußerst spärlich. Vaquez et Aubertin konnten keine Poikilozytose und fast keine Blutplättchen wahrnehmen (ebenso Achard). Große Megalozyten fehlen gewöhnlich; mäßig vergrößerte, gut Hb.-haltige R. sind in der Regel vorhanden, so daß der Färbeindex zumeist hoch oder doch wenigstens normal ausfällt.

Verlauf des Leidens.

Während die ersten Krankheitsfälle Biermers alle letal geendigt hatten, und daher zur Charakterisierung der Krankheit die Worte progressiv und perniziös schon in der Namengebung verwendet worden waren, kennen wir heute so viele abweichende Verlaufstypen, daß öfters an den Ausdrücken progressiv und perniziös gerüttelt worden ist.

Zunächst sind Dauerheilungen ohne jedes Rezidiv für die Botriozephalus-anämie mit Sicherheit festgestellt. Es war ja zu erwarten, daß die Erkennung der Ursachen und die Möglichkeit, dieselben zu beseitigen, dem Verlauf des Leidens Einhalt gebieten mußte. Dieselben Erfahrungen konnte ich auch dann bei den durch Gravidität und Lues hervorgerufenen hochgradigen Erkrankungen von Biermerscher Anämie sammeln. Ist einmal die entscheidende Wendung zum Besseren eingetreten und das kausale Moment entfernt, so erfolgt die Heilung glatt und erweist sich als definitive ohne jedes Rezidiv.

Ganz anders verhält es sich mit der die große Mehrzahl der Fälle bildenden kryptogenetischen Form. Hier gibt es nie Dauerheilung; diese Auffassung ist heute allgemein zum Durchbruch gekommen. Sehr oft wird unter Arsen zunächst volle Remission[1]) erzielt; nach $^1/_2$—1—2 Jahren oder später erscheint ein Rezidiv. Wiederum „Heilung". Ein zweiter, dritter, vierter Rückfall kann nochmals glücklich besiegt werden; aber ein weiteres Rezidiv mit fatalem Ausgang ist nicht mehr abzuwenden.

Ganz auffällig ist die Raschheit, mit der in den Spätstadien der Tod eintreten kann. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei älteren Leuten der Exitus sogar oft nicht in schwerer Anämie erfolgt, sondern an Herzinsuffizienz und daß dann das typische Blutbild anscheinend verdrängt werden kann unter dem Einfluß der neuen Momente.

Da ich das Schicksal meiner Patienten mit perniziöser Anämie kenne, so weiß ich, daß von den kryptogenetisch entstandenen Fällen nicht ein einziger dauernd sich erholt hat. Remissionen von einigen Jahren sah ich wie andere; selbst sehr langdauernde Verlaufstypen sind mir ebensowohl bekannt. So ist der S. 318 erwähnte Mann erst im 10. Jahre seines Leidens gestorben, bei fast stets erhaltener ordentlicher Arbeitsfähigkeit. Das definitive Ende der Krankheit ist aber immer der Tod.

Hirschfeld (Dtsch. Klin.) erklärt die Krankheit gleichfalls als „stets unheilbar". Dabei verfügt er über eine ganz außerordentlich große Erfahrung. Einer seiner Kranken erlag nach 13 Jahren dem neunten Rezidiv. Aus der Literatur erwähnt er die Fälle von Pächter (Tod nach 6 Jahren nach 5jährigem Wohlbefinden), Malthe nach 10 Jahren, Syllaba nach 8 Jahren Krankheit.

Die Unheilbarkeit der Krankheit wird heute von allen Forschern vertreten.

Von den 62 Beobachtungen der Monographie Müllers werden nur 5 Fälle als geheilt mitgeteilt, davon ist Fall 24 unsicher und für eine Beurteilung zu ungenau wiedergegeben. Bei Fall 27 handelt es sich sicher, bei Fall 30 wahrscheinlich um schwere Chlorose. Fall 32 ist eine puerperale Form, deren Heilung uns nicht in Erstaunen setzt. Bei Fall 46 muß nach Anamnese, Verlauf und Palpationsbefund (flacher, kinderfaustgroßer Tumor der Reg. pylorica) an Ulcus ventriculi gedacht werden.

Von vielen Ärzten werden Nachforschungen über Endresultate nicht angestellt, so daß aus dem anfänglichen Erfolg der irrige Schluß einer definitiven Heilung gezogen wird.

Einzig Grawitz verfocht stets die Heilungsmöglichkeit des Leidens; doch ist die Auffassung des Begriffes Biermersche Anämie bei diesem Autor eine so durchaus abweichende und irrige, daß das verschiedene therapeutische Resultat nicht wundernehmen kann. Wenn man mit Grawitz den Blutbefund als nicht charakteristisch erklärt, so können zahlreiche sekundäre, heilbare Anämien von der perniziösen durch gar kein Mittel abgetrennt werden, und wenn man „eine fehlerhafte Richtung in der Blutbildung, die sich in ungenügender Neubildung krankhafter Zellen äußert" als das Wesen der Biermerschen Krankheit bezeichnet, so bietet eine so unbestimmte und gar nicht faßbare Definition dem Ermessen um so weiteren Spielraum, als überhaupt nur in dem „klinischen Verlaufe" „der prinzipielle Unterschied der perniziösen Anämie gegenüber anderen schweren Anämien liegen" soll. Einen Teil letal endigender Fälle hatte übrigens Grawitz bei seinen „tödlich verlaufenden Kachexien ohne anatomische Grundlage" untergebracht.

Im Gegensatz zu diesem chronischen und periodischen Verlauf kommen akute Fälle zwar vor, aber weit seltener; so erlag einer meiner Patienten inner-

[1]) Schauman nimmt immunisatorische Vorgänge an; ich denke lediglich an Überwindung der Anämie ohne jede wesentliche Änderung in der Art der Blutbildung (bleibende *Megalozytose*!) durch vermehrte Knochenmarkstätigkeit.

halb 4 Wochen seinem Leiden, und ähnliche Beobachtungen erwähnen auch frühere Autoren. Gegenüber der Akuität dieser Fälle muß aber eine Reserve insofern gemacht werden, als der Arzt oft erst in vorgerücktem Stadium konsultiert wird, und offenbar der Patient lange Zeit sich nicht für ernstlich krank hält.

Eine dritte Verlaufsart setzt ziemlich akut ein und kommt dann in ein Stadium ohne rechte Erholung, indem ein unregelmäßiges Schwanken zwischen Perioden der Besserung und Verschlimmerung monatelang vorkommt, bis endlich der Tod die Erlösung bringt.

Bei der Prognose des Einzelfalles ist Zurückhaltung angezeigt, da auch zur Zeit neuer Intoxikation der Blutbefund besser werden kann (Rosenqvist), weil eben die Funktion des Knochenmarkes doch eine gewisse Selbständigkeit behauptet. Anderseits kann ein Patient sogar aus mehrtägigem tiefen Koma (eigene Beobachtung), selbst ohne jede Therapie, wieder erwachen und sehr rasch in Remission hinübergeführt werden. Erstaunlich ist dann die tägliche Zunahme der R., die 200 000 pro die überschreiten kann, obwohl die stärkere Flüssigkeitsaufnahme an sich durch größere Verdünnung im entgegengesetzten Sinne einwirkt, so daß also die erhaltenen Zahlenwerte nur Minima darstellen.

Eines besonderen Hinweises bedarf auch die immer wieder gemachte Erfahrung, daß mit Beginn einer Remission die Kranken sofort sich für gesund halten und zur Arbeit drängen, selbst bei unglaublich niedrigen R.- und Hb.-Werten.

Wie häufig wollen Patienten mit kaum 2 000 000 Erythrozyten die schwere Tagesarbeit wieder aufnehmen, weil sie sich schon ganz wohl fühlen! Das 12jährige Kind mit Tänia, dessen Blutkörperchenzahl in 4 Wochen von 520 000 auf 2 456 000 gestiegen war, hielt die Wiederaufnahme des Schulbesuches für ganz selbstverständlich; ja, ich sah einen Mann, dessen Erythrozytenzahl 1 200 000 während vieler Monate nicht überschritten hatte, beständig seinen Beruf als Hundescherer und Händler mit altem Eisen ausüben und jedes Angebot der Spitalpflege mit den Worten zurückweisen, so weit sei es noch nicht! Ja, ein Patient von Weinberg mit nur 16% Hb. erklärte sich für kräftig. Bei welch anderer Anämie käme so etwas vor?

Diese für andere Anämien ganz ungewöhnliche Erscheinung wird dem Verständnis näher gerückt durch die Überlegung und den chemischen Nachweis (S. 110 und 313), daß die roten Blutzellen der Biermer-Ehrlichschen Anämie nicht nur morphologische, sondern auch funktionelle Riesen sind, und daß dadurch klinische Erscheinungen zurückgedrängt werden, die bei gleicher Zahl der Erythrozyten, aber funktioneller Minderwertigkeit derselben in größter Deutlichkeit hervortreten müßten.

Für eintretende Besserung sprechen Blutkrisen in Kombination mit mäßigen Leukozytosen, überhaupt die Erhöhung der L.-Zahl, dann auch als besonders erfreuliches Zeichen die Hebung des Appetits.

Diagnose und Differentialdiagnose[1]).

Die Erkennung der Krankheit fällt dem Geübteren oft schon bei gewöhnlicher Untersuchung leicht. Vor allem sind die strohgelbe Farbe ohne eigentlichen Ikterus, die extreme Anämie und Mattigkeit, die geringe Reduktion des Fettpolsters, die Magen-Darmerscheinungen und Achylie, die Glossitis, die Retinalblutungen, die Geräusche am Herzen wegleitend. Entscheidend und erst beweisend ist der Blutbefund. Hier läßt der frühembryonale Typus der Erythropoese (viele Megalozyten, großes R.-Volumen, hoher Färbeindex und Hb.-Reichtum der Zellen) in Verbindung mit dem klinischen Bilde rasch eine ganz definitive Entscheidung zu. Auch die Abnahme der L., besonders der mye-

---

[1]) Siehe eingehend Stempelin, Inaug.-Diss. Zürich 1908.

loischen Formen der N. und Monoz. und die dadurch bedingten hohen Prozentsätze der *L.* sind wichtig. Die Anwesenheit typischer Megaloblasten vollendet die Beweisführung; der sichere Befund vieler Megalozyten genügt aber vollständig.

Dazu kommen ferner die starke Verminderung der Blutplättchen, die abnormen Befunde an den Kernen der N. und Monoz., die höchst eigenartige, sonst wohl nie in dieser Weise anzutreffende dunkelgoldgelbe Serumfarbe und die meist sehr stark positive Urobilinogenurie.

Von besonderer diagnostischer Bedeutung ist stets der überaus auffällige Befund, daß zwar das Aussehen des Kranken ein extrem blasses ist, das Blutpräparat aber keine blassen, sondern ausgezeichnet Hb.-haltige Zellen enthält. Dieser Gegensatz ist ungemein wegleitend.

Das scharf ausgeprägte Blutbild ist in der Tat so beweisend, daß ein mit der Blutmorphologie Vertrauter fast nie im Zweifel sein kann, ob perniziöse Anämie vorliegt oder nicht. Ganz gewöhnlich entscheide ich richtig schon nach dem ersten Blick ins Mikroskop, wobei die Anisozytose mit viel Hb.-reichen Megaloformen und das Zurücktreten der L. die Beurteilung gestattet. Niemals habe ich bisher nach der notwendigen Vertrautheit mit diesen Fragen bei vollständig durchgeführter Untersuchung einen Fall nicht sofort erkannt, oder jemals eine andere, noch so hochgradige Anämie irrtümlich als Biermersche erklärt. Dabei habe ich über 200 perniziöse Anämien gesehen und mindestens bei ebensovielen Fällen die von anderer Seite irrig gestellte Diagnose Biermersche Anämie zurückgewiesen, wobei mir der weitere Verlauf ohne jede Ausnahme recht gegeben hat. Nach solchen Erfahrungen darf man gewiß von einem charakteristischen und beweisenden Blutbilde sprechen!

Die Rundfrage in der Med. Klinik (His u. a. 1908) und die interessante Diskussion der Berliner hämat. Gesellschaft 1911 hat freilich gezeigt, daß manche Autoren diesem Urteil sich noch nicht anschließen können, so auch nicht Matthes in seinem Lehrbuch der Differentialdiagnose.

Pappenheim sagte, daß das Blutbild nur in 97—98% der Fälle charakteristisch sei. Das ist allerdings schon ein außerordentlich weitgehendes Zugeständnis. Es gibt kaum viele Krankheiten, bei denen das klinische Bild in höherem Prozentsatz typisch wäre. Die von Pappenheim erwähnten Ausnahmefälle von Lubarsch und Engel kann ich nicht anerkennen (s. S. 303), ebensowenig die Beobachtungen von Hertz (s. 2. Aufl.).

Die Pappenheimsche Beobachtung (in Kraus u. Brugsch, S. 730) einer angeblich hyperchromen Anämie mit Vorherrschen von Megalozyten und Poikilozyten, bei der die Sektion Empyem ergeben hat, ist für eine Beurteilung zu mangelhaft mitgeteilt.

Es wird freilich noch einige Zeit verfließen, bis die Bedeutung des Ehrlichschen Blutbildes der perniziösen Anämie allseitig anerkannt ist, und doch wird diese Zeit kommen. 1895 noch schrieb z. B. Limbeck in seinem Lehrbuch der Hämatologie, daß man Leukämie nicht allein (!) aus dem Blute diagnostizieren könne. Heute würde wohl niemand mehr in dieser Weise sich ausdrücken, sondern man muß sagen, Leukämie und perniziöse Anämie kann man in ca. 98% der Fälle ohne weiteres aus dem Blute diagnostizieren. Einige wenige Beobachtungen bieten Schwierigkeiten, die nahezu ausnahmslos bei Berücksichtigung aller klinischen und aller hämatologischen Verhältnisse überwindbar sind, besonders bei wiederholter Prüfung des Blutes.

Eine Diagnose der Krankheit schien früher bei stark fortgeschrittener Remission unmöglich; dies gilt aber heute nur für das klinische Bild, nicht für den genauen Blutbefund. Es ist höchst beachtenswert, daß selbst bei Hb.-Werten von 70, ja 100% der Blutbefund noch typisch ist (z. B. Megalozyten und noch Megaloblasten). Mit aller Sicherheit kann bewiesen werden, daß das Blutbild der Biermerschen Krankheit nicht vom Grade und der Schwere der Anämie abhängig ist; denn es gibt zahllose Karzinom- und andere sekundäre Anämien von enormer Intensität, die keinerlei gemeinsame Züge mit der perniziösen Anämie aufweisen, und sichere beginnende perniziöse Anämie ohne Hb.-Abnahme.

So sind meine zwei Frühbeobachtungen mit normalen Hb.-Werten (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**) durch den Verlauf und tödlichen Ausgang heute auch für den Zweifler nicht mehr angreifbar.

Die *Differentialdiagnose* berücksichtigt das *klinische Bild und den Blutbefund.* Der klinische Verlauf mit seinen starken Remissionen und Rückfällen

ist so eigenartig, daß bisher kein sicherer Fall von gleichem Charakter für eine andere Art von Anämie bewiesen ist.

Einen etwas ähnlichen Verlauf mit Remissionen bot nur eine Beobachtung von Roth mit sekundär anämischem Blutbild (Fol. haematol. A. 17, 119. 1913); doch fehlt Urobilinurie und vieles andere der klinischen Befunde.

Für das klinische Bild sind ferner wichtig und für die Differentialdiagnose von Bedeutung die Glossitis, die Achylie, die Darmstörungen, die Affektion des reticulo-endothelialen Apparates mit dunkelgelbem Serum und Urobilinurie. Freilich ist zu sagen, daß alle diese letzteren Befunde auch sonst bei Anämien anzutreffen sind und daß es auch rascher und ohne ausgesprochene Remissionen verlaufende Fälle von perniziöser Anämie gibt, wie ja selbstverständlich erst nach langer Zeit die Remissionen für die Differentialdiagnose in Betracht kommen, und namentlich nicht für die Frühstadien (s. meine Arbeit Dtsch. Arch. f. klin. Med. *124*. 1917).

Pappenheim wollte zwischen Biermerscher Krankheit und perniziös anämischem Blutbefund unterscheiden und hat darin manche Zustimmung gefunden. Diese Trennug geht aber doch nicht; denn das Typische des Verlaufes (mit Remissionen) und mancher klinischen Züge fehlt einer Anzahl Fälle von sicherer perniziöser Anämie. Zudem hat ja Biermer selbst die puerperale perniziöse Anämie zu seiner Krankheit gerechnet, so daß es nicht angeht, diese als andersartige Anämie, bloß mit perniziös-anämischem Blutbild, abzutrennen.

Das klinische Bild und der Verlauf sind daher zwar recht wichtig und wertvoll, aber recht oft nicht entscheidend; hat doch Biermer selbst von all diesen Tatsachen nichts gewußt, eine fortschreitende „progressive" perniziöse Anämie angenommen und Glossitis, Achylie, Urobilinurie und so vieles andere nicht gekannt.

Eine *Conditio sine qua non ist aber der Blutbefund* und darum muß die *Differentialdiagnose hier einsetzen*, und hier fällt denn auch die Entscheidung, und zwar bei eingehender Prüfung stets mit größter Sicherheit.

Ich kenne keine andere Anämie, die den gleichen, oben gezeichneten und von mir sehr erheblich erweiterten Blutbefund aufweist; dagegen gibt es gewisse Anämien, die einzelne Züge des Blutbildes der perniziösen Anämie aufweisen, wie erhöhten Färbeindex oder jugendliche Erythroblasten, nie aber das Vollbild erreichen.

Differentialdiagnostisch auszuschließen sind also

I. Andere Anämien mit erhöhtem F.-I. und Makrozyten.

a) *Schwere Formen von Blutarmut im Kindesalter*, besonders *An. pseudoleuc. inf.* (s. diese).

Hier ist öfters der F.-I. hoch durch die Anwesenheit von jungen Erythrozyten und Makroblasten; es findet sich aber meist dauernd starke Leukozytose und eine große Zahl von kernhaltigen R., beides im Gegensatz zu perniziöser Anämie, die überhaupt im frühen Kindesalter fast nie vorkommt.

Klinisch zeigen diese Kinderaffektionen meist ungewöhnlich große Leber und Milz.

Mit der Besserung zeigt perniziöse Anämie Zunahme der L., die Kinderanämie aber Abnahme. Im feineren Blutbild fehlt auch mancher charakteristische Zug der Biermerschen Krankheit (Kerne der N. und Monoz., Plättchenarmut, Serumfarbe).

b) *Anämien mit Metastasen maligner Tumoren im Knochenmark.* Klinisch ist hier vieles abweichend, besonders die Anamnese, der Befund eines malignen Tumors, die Schmerzen durch Kompression der Nerven oder des Rückenmarkes. Hämatologisch fällt die Zahl der R. fast nie unter

2,0 Mill. R., ist die Zahl der Erythroblasten und der L. viel zu hoch, und finden sich meist zahlreiche Myelozyten; s. Kap. Karzinom.

c) *Leukämien* besitzen oft eine Erythrozytenbildung mit erhöhtem F.-I. und Makrozyten. Aber auch hier ist die Zahl der Erythroblasten groß oder gar ungeheuer und ist das weiße Blutbild ganz abweichend. Dazu kommen die klinischen Befunde der Hyperplasien der Milz und Lymphknoten. Gewisse aleukämische Vorstadien zeigen prinzipiell gleiches Verhalten, auch viel zu viel Erythroblasten, und zwar dauernd, und abweichende L.-Befunde.

d) Septische Anämien können massenhaft Erythroblasten, Makroblasten und sogar Proerythroblasten für lange Zeit aufweisen, dazu aber völlig verschiedene L.-Bilder, selbst bei Leukopenie.

e) Ebenso gewisse erworbene hämolytische Anämien, die neben Normo-Makroblastenmengen auch Ikterus und völlig abweichende L.-Befunde zeigen.

Die Gruppen d) und e) enthalten manche früher nicht richtig gedeutete Erkrankungen, die oft als schwere atypische Anämien bezeichnet worden sind; hierher sicherlich auch die Beobachtungen von Leube, Kusunoki, Morawitz und meiner Schülerin Sorochowitsch und eigene neue Fälle, s. S. 345.

f) *Schwerste Malaria* erreicht gelegentlich eine gewisse Ähnlichkeit durch leicht erhöhten F.-I., mit Makrozyten und viel Erythroblasten; aber das L.-Bild ist total verschieden.

Es muß in Zukunft nach den hier entwickelten Grundsätzen zwischen den Zellen der frühembryonalen Blutbildung (Megaloblasten mit Reifung zu Megalozyten) und der spätembryonalen Blutbildung (Makroblasten und Pronormoblasten mit Reifung zu Makrozyten und Normozyten) getrennt werden.

g) Genau so können *schwere Blutgiftanämien* (Nitrobenzol: Ehlich und Lindenthal) oberflächliche Ähnlichkeit erreichen.

h) Gewisse *Leberzirrhosen* zeigen erhöhten F.-I., nur Makrozyten, aber ganz abweichende L.-Verhältnisse; vgl. aber S. 304.

II. Anämien mit erhöhtem F.-I., aber Mikrozytose: konstitutionelle hämolytische Anämie.

III. Anämien mit erhöhtem F.-I., aber nur mit Makrozytose. Hierher manche starke Reaktionen, z. B. bei Sprue (Schilling). Reichlich polychr. Makrozyten gehören auch nicht zum Blutbild der perniziösen Anämie.

Alle diese Leiden (a—g) zeigen nur äußere Ähnlichkeiten mit perniziösem anämischen Blutbild, unterscheiden sich aber sofort durch das völlig abweichende Verhalten der L. und durch viel zu große Mengen von Erythroblasten, die zudem der spätembryonalen Bildung zuzusprechen sind.

Es sind dies eben Anämien mit ungewöhnlich starken Knochenmarksreaktionen; aber gerade solche Reaktionen entsprechen nie und nimmer der perniziösen Anämie; denn gerade der *Torpor des Markes, besonders in bezug auf L. (N., Monoz.) und Blutplättchen, ist für Biermersche Anämie charakteristisch.*

Die hohe Zahl von Erythroblasten spricht also nicht für, sondern *gegen* perniziöse Anämie!

Die Biermersche Krankheit bietet ungewöhnliche Blutbilder:

1. Bei Komplikationen mit Sepsis.

Hierher zähle ich den von Meyer-Rüegg publizierten Fall von puerperaler perniziöser Anämie, kompliziert durch Sepsis, bei dessen Untersuchung ich neben massenhaften Erythroblasten ca. 30 000 L., darunter 25% Myelozyten, konstatieren konnte. Hier hatte ich mich sofort dahin ausgesprochen, daß noch etwas Besonderes vorliegen müsse.

2. Bei Blutkrisen. Diese sind sicherlich sehr selten und weit überschätzt. Ich selbst habe unter mehr als 200 Beobachtungen nur zweimal reichlich Erythroblasten gesehen. Agonal können mehr Megalo- und Normoblasten ins Blut hineinkommen (agonale Knochenmarksinsuffizienz); aber nach absoluten Zahlen sind die Werte doch auch jetzt noch bescheidene und reichen nie an die Tausende von Erythroblasten im Kubikmillimeter bei den Affektionen sub a—g heran.

Viele schwer zu klassifizierende Befunde der Literatur würden durch genauere Blutuntersuchungen wohl sofort geklärt worden sein, namentlich bei mehrfacher Prüfung. Viele Schwierigkeiten haben ihren Grund also nur in der unrichtigen Untersuchung, Darstellung und Deutung.

3. Perniziöse Anämie mit starken Blutverlusten. Hier kann tatsächlich der F.-I. unter 1,0 sinken, und jetzt sieht man blasse Megalozyten; desgleichen bei Milzexstirpation. In solchen Fällen ist die Bestimmung des Erythrozytenvolumens und des Einzelvolumens absolut nötig, besonders wenn jetzt auch jede Hämolyse nach der Serumfarbe und dem Bilirubingehalt des Serums meist fehlt.

Fr. H. Hb. 54, R. 3,09, F.-I. 0,9, $\eta = 3,1$, Gesamtvolumen 32% (Hämatokrit.) 31%, (viskosimetrisch), also R.-Größe 103—101 μ^3, aber Hb.-Dichte nur 1,8!! Serum nur Spur gelb. Aldehydreaktion immer negativ. Viele aber meist blasse Megalozyten.

Anämien mit Fehlen von Megalozytose können leicht differentialdiagnostisch abgegrenzt werden, so besonders die anämische Form des Magenkarzinoms.

Erst wenn die Verminderung der R. 1 000 000 oder noch tiefere Werte erreicht, trifft man vereinzelte Makrozyten und Makroblasten, wohl wegen einzelner Knochenmarksmetastasen. Bei so starker Anämie ist aber fast stets eine neutrophile Leukozytose vorhanden, die diagnostisch für Karzinom ausschlaggebend ist.

Nach Roessingh hat das Karzinom stets blasses Serum und dunkles nur bei Leberschädigung (durch Metastasen). Jetzt erhält man aber die direkte Diazoreaktion, bei perniziöser Anämie dagegen die indirekte.

Gibt es auch Biermersche Anämien ohne embryonalen Typus der Erythropoese? Das wäre denkbar bei so akuten Verlaufstypen, daß jede Reaktion des Knochenmarkes ausbleibt. Freilich wüßte ich alsdann nicht, auf welche Argumente hin eine derartige Anämie als Biermersche angesprochen werden könnte. Bei einer akut in 4 Wochen letal verlaufenen kryptogenetischen Biermerschen Anämie fand ich den Blutbefund typisch, ebenso bei einer akuten Botriozephalusanämie mit Fettmark der Röhrenknochen (aplastische Anämie). Hier enthielt das Mark der Rippen die im Blute fehlenden Megaloblasten; s. 3. Aufl. Taf. *II*, Abb. 4.

Natürlich können auch sekundäre Anämien zum Tode führen und mag die Ätiologie selbst bei der Sektion unklar bleiben. Bisher fehlt aber solchen Beobachtungen auch die Anamnese der Biermerschen Krankheit, das Auftreeten der Remissionen, die Serumfarbe und vieles andere.

Hierher zählt eine langdauernde rezidivierende Anämie von Roth mit typisch sekundärem Blutbild, bei der die Sektion eine Ursache nicht nachweisen konnte, dann die zwei Beobachtungen von Herzog (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**) mit Glossitis. In solchen Fällen könnte Ulkus des Darmes die Ursache darstellen und die Periodizität erklären. Beim zweiten Fall Herzogs lagen in der Tat Darmblutungen chronischer Art vor.

Eine Differentialdiagnose lediglich aus dem klinischen Bilde gegenüber Karzinom oder Knochenmarkstumoren zu konstruieren, halte ich für völlig unmöglich. Zwar gibt die perniziöse Anämie wohl ein klinisches Symptomenbild, das wenigstens den Geübten oft rasch zur Diagnose führt; allein dies alles ist erst in den weit vorgeschrittenen Stadien der Fall, und auch dann ist die Diagnose vorwiegend eine solche per exclusionem, indem erst der Ausschluß aller anderen Leiden nach eingehender Untersuchung und zumeist längerer Beobachtung der Vermutung festeren Grund gibt. So kann die bereits angenommene klinische Diagnose noch sub finem vitae durch die irrige Deutung eines Pyloruskrampfes als Karzinom wieder verlassen werden. *Einzig und allein die genaue morphologische Blutanalyse stellt die Differentialdiagnose auf einen festen und positiven Boden.*

Retinalblutungen sind bei Karzinomen mit schwerer Anämie keineswegs selten; die strohgelbe Farbe kann bei perniziöser Anämie auch fehlen oder bei anderen kachektischen Formen ebenfalls vorkommen.

Die Achylia gastrica ist zwar typisch für die Biermersche Krankheit; sie kommt aber auch sonst nicht selten vor. Immer ist die gesteigerte Motilität ein gewichtiges, wenn auch nicht allein ausschlaggebendes Argument gegen Karzinom.

Am häufigsten wird die Krankheit verwechselt mit Carcinoma ventriculi, chronischen Magenleiden, mit Leberzirrhose, Endocarditis ulcerosa, mit Zuständen ungenügender Ernährung infolge schwerer Verdauungsstörungen, mit Nephritis, ganz selten mit Morbus Addison und Typhus.

Sektionsbefunde.

Die Sektionsbefunde der Krankheit haben zwar viele gemeinsame Züge, indessen, von der Histologie des Knochenmarkes abgesehen, durchaus nichts Pathognomonisches. In der großen Blutarmut aller Organe verrät sich die hochgradige Oligämie. Kleine Petechien auf Haut, Pleura, Perikard, im Intestinaltraktus, Gehirn usw. zeigen die hämorrhagische Diathese an. Der Herzmuskel, besonders die Papillarmuskeln, sind zumeist fleckweise fettig „degeneriert“, „getigert“; doch kann diese Veränderung auch vollkommen fehlen. Auch andere Muskeln zeigen mitunter Herde von fettiger „Degeneration“ (Müller, Fränkel). Die Lungen bieten keine abnorme Befunde; häufig ist Lungenödem. In der Mundhöhle sind ab und zu Veränderungen des Zahnfleisches oder Nekrosen vorhanden. Die Mukosa des Magens ist öfters atrophisch, häufiger fast normal. Eine Darmatrophie ist nicht notwendig vorhanden, und es wurden früher kadaveröse Prozesse damit verwechselt. Einige Autoren wollen Degenerationen der nervösen Elemente des Magens konstatiert haben.

Die Lymphknoten sind normal, der histologische Bau intakt; Schwellung der Mesenterialdrüsen ist nur dann anzutreffen, wenn starke gastrointestinale Störungen bestanden hatten. Die Milz ist meist mäßig vergrößert.

Die Leber sieht lehmfarben aus und zeigt fast stets enorme Eisenmengen (Hämosiderose), die auch in Milz, Knochenmark, Nieren, Magen usw. nachgewiesen werden können. Die Nieren bieten oft Verfettung. Im Darm wurden zur Seltenheit kleine Geschwüre gefunden (Biermer). Das Fettmark der Extremitätenknochen ist durch rotes Zellmark ersetzt; doch ist diese Substitution mitunter keine vollständige, kann sogar ganz fehlen (aplastische Form).

Am Zentralnervensystem sind im Gehirn überall zerstreute Blutextravasate getroffen worden, Rundzelleninfiltration in der Umgebung dieser Herde sowie Degenerationen anliegender Nervenzellen. Pachymeningitische Membranen kommen vielfach vor.

Im Rückenmark sind analoge Veränderungen gefunden; doch haben hier Degenerationen, besonders im Zervikalmark, und vor allem in den Hintersträngen, eine weitaus größere Bedeutung. Werden durch derartige Veränderungen lange Bahnen getroffen, so erfolgen sekundäre Degenerationen auf weite Strecken. Indessen zeigt nur ein kleiner Teil der Fälle perniziöser Anämie solche Läsionen. In den peripherischen Nerven sind bisher nur selten Degenerationen der Nervenbündel entdeckt worden.

Histologie.

Von den histologischen und zytologischen Untersuchungen bieten diejenigen über das *Knochenmark* das größte Interesse. Gewöhnlich sind im roten Marke Erythrozyten und Erythroblasten sehr zahlreich. Megalozyten lassen sich

prachtvoll nachweisen, ebenso Megaloblasten. Die Zahl dieser letzteren wechselt ungemein. In eigenen Fällen waren sie stets in erheblicher Menge vorhanden, aber in einzelnen Knochen verschieden reichlich. Meyer und Heineke berichten über Fälle mit sehr viel und andere mit relativ wenig Megaloblasten. Hochgradig war die Vermehrung in einem Falle von Rindfleisch.

Zu Normoblasten finden sich alle scheinbaren Zwischenformen. Nicht allzu selten überwiegen indessen die normal großen Erythroblasten. Überaus häufig ist Kernzerfall der roten Blutzellen; oft nehmen Makrophagen zahlreiche R. in ihren Protoplasmaleib auf, und man trifft dann eisenhaltiges Pigment als Residuen dieser Phagozytose. Basophil granulierte R. und Erythroblasten können selbst dann gefunden werden, wenn im Blute solche Zellen fehlen.

Die Knochenmarkszellen waren in den Fällen von Erich Meyer und Heineke und in der Mehrzahl meiner eigenen Beobachtungen Myeloblasten.

Schon 1900 hatte ich darauf hingewiesen, daß kleine, ungranulierte Markzellen bis zu 80—90—95% vorherrschen können. Inzwischen sah ich auch Fälle mit viel Myelozyten, aber zahlreichen Myeloblasten daneben. Es scheint nach meinen Beobachtungen, daß das Rippenmark zumeist mehr Myelozyten enthält als das rote Mark des Femur.

Die Zahl der Riesenzellen wird meist als gering bezeichnet. In Untersuchungen mit Fischer fand ich Megakaryozyten sehr selten. Lymphatische follikuläre Bildungen im Knochenmark erwähnt Ziegler; bisher haben eigene Beobachtungen mit Fischer und Schatiloff, sowie diejenigen von Meyer und Heineke gar nichts Derartiges, überhaupt in keinen Organen lymphatische Überproduktion ergeben. Bei Ziegler waren diese Herde deutlich von der Umgebung abgegrenzt; die Myeloblasten lagen für sich und „beherrschen" nach Ziegler das myeloische System.

Bei Aplasie (gelbes Mark in den Röhrenknochen) ist oft auch das Rippenmark zellarm, besteht fast nur aus Myeloblasten, enthält aber doch auch Megaloblasten (eigene Beobachtungen, 3. Aufl. Taf. II, Abb. 4, Fall Krantz), sogar dann, wenn solche Zellen im Blute gefehlt hatten.

Hirschfeld vermißte Megaloblasten ganz bei Aplasie. Er möchte deshalb eine besondere asthenische oder paralytische Anämie annehmen und weist darauf hin, daß bei diesen Fällen stets starke hämorrhagische Diathese vorhanden ist. Immerhin gibt er Übergänge zu der Biermerschen Anämie zu. Es ist heute aber sicher, daß hämorrhagische Diathese auch eine Folge schwerer Markinsuffizienz ganz anderer Ätiologie sein kann.

Extramedulläre Erythropoese und Myelopoese kommt vor, aber in geringem Umfang.

So zeigt oft die Milzpulpa Normoblasten, Erythroblasten, Myelozyten und Myeloblasten, und durch die Pulpawucherung wird der lympathische Apparat der Milz verkleinert. (Beobachtungen von A. Wolff, Engel, Kurpjuweit, Labbé et Salomon, Gulland and Goodall, Laissle, Dieballa, Eppinger, Huber, Erich Meyer und Heineke.) Ziegler und Decastello fanden konstant Metaplasie, ebenso eigene Beobachtung mit Fischer und Schatiloff.

In den Lymphknoten sind myeloische Metaplasien selten. (Meyer und Heineke, Andeutung von Erythropoese und Myelopoese in eigener Beobachtung.) Eigenartig ist eine starke Myeloblastenwucherung in den retroperitonealen Lymphknoten bei Nicol. Häufiger ist Metaplasie in der Leber, und zwar gibt es hier eine intraazinöse Wucherung, Myelopoese und Erythropoese, so daß auf Abstrichpräparaten weit mehr kernhaltige R. getroffen werden als im Leichenblut. Außerdem kommt eine adventitielle Myelopoese im Gebiet der Pfortaderäste vor. (Gulland and Goodall, Hirschfeld, Erich Meyer und Heineke, eigene Beobachtung.)

Diese Reaktionserscheinungen könnten wohl ein atypisches Blutbild mit höherer L.-Zahl, zahlreichen Myelozyten, vielen Normoblasten erklären. So wird der als fragliche Leukanämie publizierte Fall von Kerschensteiner wohl als atypische (durch abnorm starke biologische Reaktion abweichende) Biermersche Anämie durch Meyer und Heineke gedeutet; es könnte aber auch eine andere schwere Anämie vorgelegen haben; ähnlich verhält sich auch die Beobachtung von Copelli. Insbesondere dürfte die Leberveränderung Ursache des atypischen Blutbefundes in solchen Fällen sein.

Interessant sind ferner die histologischen Befunde des *Magens*. Eine Atrophie wird vermißt, wenn kadaveröse Prozesse ausgeschaltet werden. Die früher angenommene $\mathfrak{L}$.-Infiltration hat Weinberg recht oft ganz vermißt oder sehr gering nur feststellen können, so daß er die chronische Gastritis ausschließt und die Achylie als konstitutionell deutet. Herzberg traf nie Narben, oft aber Drüsenatrophie und $\mathfrak{L}$.-Infiltrate, am stärksten bei chronischen Fällen.

Bei den *Gehirn-* und *Rückenmarks*veränderungen sind zahlreiche, meist von den Gefäßen ausgehende Herde gefunden worden, die meist nicht mit Blutungen im Zusammenhang standen und von allen Autoren als toxische Veränderungen gedeutet werden.

Wesen der Biermerschen Anämie.

Alle eingehend geschilderten Verhältnisse bezeugen mit größter Deutlichkeit, daß bei der Biermerschen Anämie zeitweise ein hochgradiger Untergang von Erythrozyten stattfindet, daher die fortschreitende Anämie, der abnorme Serumbefund, die Hämosiderosis, die blutkörperchen- und pigmenthaltigen Phagozyten, die starke Urobilin-, Urobilinogenausscheidung. Dieser Blutzerfall ist keine Auflösung in der Blutbahn; denn das Serum ist klar und frei von Hb. Der Untergang erfolgt in den Organen der Blutzerstörung (Milz, reticulo-endothelialer Apparat). Derartige blutzerstörende Prozesse sind uns aus der Experimentalpathologie geläufig, und wir bezeichnen Stoffe mit solchen Wirkungen als Blutgifte. Unzweifelhaft ist auch der Blutuntergang bei der Biermerschen Anämie ein erythrozytotoxischer, und es wäre unlogisch und durch nichts gerechtfertigt, außerdem noch eine nicht toxogene perniziöse Anämie anzunehmen. Freilich sind uns diese Toxine zunächst nicht bekannt. Einzig für die Botriozephalusanämie sind Substanzen isoliert worden, die, aus dem Parasiten extrahiert, hämolytisch wirken.

Seit den Untersuchungen von Faust und Tallqvist, die aus den Leibern von Botriozephalen eine hämolytische Substanz gewonnen und mit Ölsäurecholesterinester identifiziert hatten, ist die Ölsäure für die Entstehung vieler Anämien und namentlich auch für die Genese der perniziösen Anämie angesprochen worden. Diese Ölsäuretheorie ist aber heute widerlegt und vollkommen aufgegeben.

Hämolytische Substanzen sind im Organismus weit verbreitet, werden aber offenbar in ihrer Wirkung durch besondere Schutzmaßregeln des Organismus unschädlich gemacht; ihre Isolierung beweist nicht ihre tatsächliche Einwirkung. Zudem gelang es Hirschfeld und Schmincke (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **64**) nicht, mit Ölsäure eine Anämie zu erzeugen; selbst Tallqvist hatte keine schwere Anämie erhalten, und eine mäßige Erhöhung des Färbeindex ist bei Tierversuchen wenig beweisend und nur ein Zeichen gewöhnlicher Regeneration (viel junge polychromatische R.). Gerhardt erzielte deutliche Anämie mit hohem Färbeindex, aber weder im Blute, noch im Knochenmark Megaloblasten. Außerdem weist Klemperer darauf hin, daß im Serum stets sehr viel Ölsäure bindende Substanzen vorhanden sind, so viel Cholesterin.

Zur Abwehr gegen den Erythrozytenverlust sucht der Organismus weitere Bezirke in funktionierendes Markgewebe umzuwandeln. Es werden die normal fetthaltigen Knochen voll erythropoetischen Zellmarkes und auch in Milz, Leber und Lymphdrüsen weitere Reserven herangezogen. Ganz fraglos sind in sehr vielen Stadien der Krankheit regenerative Prozesse mächtig tätig. Unter den roten Zellen sind jugendliche sehr häufig. Roessingh fand auch sehr starke Sauerstoffzehrung. An den weißen Zellen ist gleichfalls starke Regeneration ein sehr ausgesprochener Vorgang. Mitunter gelingt es, durch diese Mehrleistung die Anämie zeitweise zu überwinden (spontane Remission); öfter erfolgt unter der stimulierenden Wirkung des Arsens eine therapeutische Remission. Nach kürzerer oder längerer Zeit treten aber Rezidive auf, und schließlich er-

lischt das Leben durch Erschöpfung der Erythropoese, wenn nicht die Materia peccans beseitigt werden konnte.

In ähnlicher Weise verlaufen aber viele Anämien, die nicht Biermersche sind. Die Toxine der Karzinome, der Infektionskrankheiten, der Nephritiden entfalten eine analoge Wirkung, und doch fehlt das typische Blutbild wie auch der eigenartige Verlauf. Auch ist die Biermersche Anämie keineswegs nur graduell verschieden und der höchste Grad jeder Blutarmut. Vielfach findet man einerseits bei Blutverlusten oder Karzinomen weit größere Herabsetzung der R. und anderseits mäßige Botriozephalusanämien und viele Biermersche in gewisser Remission bei recht hohen Werten nicht weniger typisch.

Der prinzipielle Unterschied liegt darin, daß die Toxine der Biermerschen Anämie sich als *schwere Knochenmarksgifte* verhalten und im Zentralorgan der Blutbildung gründliche Änderungen im Typus der Erythropoese und ebenso im Verhalten der weißen Markzellen erzeugen. Die Regeneration roter und weißer Zellen wird in einen Typus umgeprägt, wie er weitgehende Analogien im früheren Embryonalleben[1]) findet. Unzweifelhaft ist diese *biologische Änderung der Erythropoese* eine *Reaktion des Organismus auf die Toxine, nicht auf den Blutzerfall*; denn Bluntuntergang allein erzeugt nie frühembryonalen Typus der Regeneration. Die abnorme Gestaltung des Knochenmarkes ist indessen sicherlich nicht das Primäre, nicht die Krankheit an sich, sondern als Reaktion eine sekundäre Erscheinung, auch zweifellos zweckmäßig, wie namentlich daraus hervorgeht, daß die Patienten noch bei geringen R.-Werten sich ungewöhnlich leistungsfähig fühlen. Auch kennen wir heute Anämien mit frühembryonalem Typus der Erythropoese, die heilbar sind (Botriozephalus, Puerperium, Lues).

Bei anderen Anämien, die durch Karzinom und Infektionen erzeugt sind, wirken zwar auch Toxine; aber diese Giftstoffe sind eben in ihrer Wirkung verschieden, indem sie den normalen Typus der Erythropoese nicht ändern. Da nun diese Anämien sich nicht durch den Grad und die Schwere unterscheiden, so müssen die *Toxine* nicht nur nach ihrer Wirkung, sondern *nach ihrer Natur* schon gegenüber denjenigen der Biermerschen Anämie verschieden sein. Dies zeigt sich auch im Unterschied gegenüber dem Auftreten oder Fehlen der toxischen L.-Veränderungen.

Freilich finden wir oft im Blute und Knochenmark beide Typen der Erythropoese nebeneinander. Das ist aber auch schon zur Embryonalzeit in gleicher Weise der Fall. Gradunterschiede sind uns bei allen biologischen Reaktionen geläufig. Sie erklären sich aus der verschiedenen vitalen Reaktion, die nach früher entwickelten Prinzipien von der Intensität des Reizes abhängig ist, aber durchaus nicht in direkter Proportion zur Reizstärke steht.

Genese der perniziösen Anämie.

Viele Autoren (vgl. S. 299 u. 324) haben früher die Hämolyse als das wesentlichste der perniziösen Anämie und als deren Ursache aufgefaßt, so neuerdings auch Zadek.

Da bleibt aber doch die eine unbestreitbare Tatsache, daß die schwersten hämolytischen Anämien, die das ganze Leben lang dauern, *nie* zu dem Blutbild der Biermerschen Anämie führen, so schwer sie auch ausfallen mögen. Nie habe ich auch nur Anklänge gefunden bei den 27 eigenen Beobachtungen, sondern stets absolut und in jeder Hinsicht total andere Verhältnisse.

---

[1]) Sehr ähnlich ist die Auffassung von Ferrata, der gleichfalls die Hämolyse als Ursache ablehnt und auf eine Alteration der Mesenchymzellen zurückgreift, die direkt (extramyeloisch) wie in den ersten Embryonalmonaten primitive Erythroblasten und Erythrozyten erzeuge.

Die Unterschiede werden noch klarer und heben sich plastischer heraus, wenn wir eine Übersicht vornehmen, in welcher Richtung die Toxine bei der Perniziosa sich Geltung verschaffen:

Toxin:

1. Erythrozytotoxische Wirkung = Umprägung der Blutbildung in frühembryonale Megalozytose.
2. Hämolytische Wirkung (Anämie, Siderosis, Bilirubinkörpervermehrung in Blut, Stuhl, Urin).
3. Hemmung der Leukopoese, besonders der Monoz. und N. trotz zeitweise starker Regeneration dieser Zellen.
4. Endotheliotoxische Wirkung (hämorrhag. Diathese, Haut, Retina).
5. Thrombozytotoxische Einflüsse (stets wenig Plättchen).
6. Neurotoxische Einflüsse (Psychosen, Rückenmark).
7. Einfluß auf den Verdauungstraktus (Glossitis, Pharyngitis, Ösophagitis, Gastritis mit Achylie, Darmaffektion, Afterbrennen).
8. Hydropisch wirkend, selbst ohne Hydrämie.
9. Hyperaktivität des reticulo-endothelialen Apparates.
10. Einfluß auf innersekretorische Organe, vor allem auf Nebenniere (Pigmentationen), Pankreas (Chvostek).

Das Toxin wirkt *nicht*:

1. auf den lymphatischen Apparat (Lymphozytenwerte fast normal);

2. nie Thrombosen, fast nie Entzündungen.

3. in der Regel keine starke Steigerung des Stoffwechsels (Gewicht bleibt meist wenig verändert und Fettansatz erhalten).

4. kein Einfluß auf die Leber (Zirrhosen sehr selten und vielleicht nur Kombinationen).

5. kein gewöhnliches Toxin. Die Veränderungen an den Kernen und Granula der N. wie bei Infektionen und gewöhnlichen Intoxikationen fehlen.

Diese Übersicht zeigt, daß die Krankheit weit über bloße Hämolyse hinausgreift.

Es fehlen der konstitutionellen hämolytischen Anämie alle unter 1., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 10. erwähnten Einflüsse vollständig, und es geht deshalb gewiß nicht an, wegen der Übereinstimmung in bezug auf 2. und 9. von naher Verwandtschaft zu sprechen, wo das grundsätzlich Trennende so außerordentlich ausgedehnt und das Gemeinsame etwas so banales wie eine Hämolyse ist.

Auch die Theorie von Eppinger über die Bedeutung der Milz bei perniziöser Anämie und seine histologischen Befunde gestatten höchstens einen Einblick in die Bedingungen des Blutunterganges, vermögen aber die Genese des Leidens nicht zu erklären.

Eigenartig erscheint mir die Tatsache, daß andere neu hinzutretende Krankheiten die Störungen der perniziösen Anämie verdrängen Das beschreibt besonders klar Weinberg, wenn zu einer Jahre lang bestehenden Perniziosa ein Karzinom hinzukommt. Ich selbst sah das beim Auftreten einer schweren Tuberkulose und außerdem bei einer Herzmuskelschwäche mit Stauung.

All dies erinnert stark an das, was unter Hinzutreten von Komplikationen bei Leukämie längst bekannt ist, und stellt wohl mehr als eine bloße Analogie dar.

Mit großer Entschiedenheit verficht Martius und seine Schule die Ansicht, daß es sich um eine *Konstitutionskrankheit* handle. Dabei sieht er die Achylia gastrica als notwendige Voraussetzung an und betrachtet sie als eine konstitutionelle Achylie, als ein Stigma einer minderwertigen Verfassung.

Zum Beweise dafür zieht er das Vorkommen von Achylie in der Verwandtschaft[1]) der Erkrankten und das familiäre Vorkommen der Krankheit heran. Letzteres ist aber doch selten und Achylie wird so häufig gefunden, daß damit im allgemeinen nicht allzuviel anzufangen ist. Weinberg, der Schüler von Martius, legt großen Wert auf den Nachweis von Blutveränderungen bei Achylikern, die der perniziösen Anämie nahe kommen, so daß diese Achyliker gleichsam latente perniziöse Anämien vorstellten. Diese Angabe bedarf eingehender Prüfung.

Gegen die Konstitutionslehre scheint mir allerdings stark zu sprechen, daß das Leiden in der Jugend sehr selten ist und nicht, wie andere Konstitutionskrankheiten, zu bestimmten Perioden menschlicher Entwicklung einsetzt, ferner das Vorkommen des genau gleichen Blutbefundes, wie ich mich selbst überzeugt habe, bei den Erkrankungen durch Botriozephalus, Lues und Gravidität. Bei dieser Gruppe kann an etwas anderes als an ein Toxin gar nicht gedacht werden, und eine Remission, z. B. vor der Geburt, kommt nie vor.

Wenn aber genau das gleiche Blutbild durch gewisse Erythrozytentoxine, sonst aber nie, und auch nie als Erschöpfung aus sekundärer Anämie erzeugt werden kann, so vermag man nicht einzusehen, wieso eine so hochcharakteristische Beeinflussung der Knochenmarksfunktion aus einer einfachen Schwäche der Konstitution entstehen sollte. Denn wenn man ja neben der Konstitution noch banale Hilfsfaktoren mitverantwortlich machen kann, so ist eben doch nicht zu begreifen, wieso gerade eine so eigenartige spezifische Insuffizienz und Alteration des Knochenmarks entstehen sollte, die nachgewiesenermaßen sonst auf Toxine zustande kommt und mit deren Entfernung es so gut wie immer zu dauernder Heilung kommt. Es wäre sonst nur eine Insuffizienz des Marks unter dem Bilde der sekundären Anämie verständlich, weil diese das Versagen des Knochenmarkes bei nicht spezifischen Ursachen darstellt.

Diese Tatsache, daß eine Insuffizienz des Marks, wie ich hervorhebe, sonst regelmäßig nur das banale Bild der sekundären Anämie erzeugt und keine Megaloblastose, entzieht nach meiner Ansicht den so oft geäußerten Anschauungen einer konstitutionellen Schwäche des Knochenmarks (Martius, Bartel, Bauer, Bloch) jeden Boden.

Der Umstand ferner, daß puerperale perniziöse Anämien in folgenden Schwangerschaften nicht wiederkehren (3 eigene Erfahrungen, in einer 4. Beobachtung, S. 300, kam es allerdings zum Rückfall, doch habe ich hier die Gravidität nie als die Ursache angesehen, sondern nur als Komplikation), spricht überzeugend für ein ganz bestimmtes Toxin und sehr gegen die konstitutionelle Anlage, ebenso die Erfahrung, daß in der Gravidität vor Unterbrechung der Schwangerschaft nie irgendwelche Besserung eintritt.

Wenn ferner bei Botriozephalenträgern und den Achylikern immer eine Annäherung des Blutbildes an die perniziöse Anämie bestehen sollte, wie es in neuester Zeit behauptet wird, so wäre dies ein gewichtiges weiteres Moment für die Theorie der Toxingenese und gegen den konstitutionellen Faktor; denn Konstitution ist keine Krankheit, auch keine angedeutete leichte Erkrankung, sondern eine Krankheitsbereitschaft, die auf ganz verschiedene neue Teilursachen reagiert.

---

[1]) Die bisherige Basis für diese Angabe ist aber eine sehr schmale. Martius erwähnt einen Vater mit Achylie, der an perniziöser Anämie starb. Bei den ca. 5- und 7jährigen Söhnen wurde auch Achylie festgestellt. Sonst sind nur sehr wenige analoge Untersuchungen bekannt gegeben.

Nach Martius sollte erst die Kombination von konstitutioneller Achylie und Minderwertigkeit des Knochenmarks die Krankheit auslösen, indem jetzt der Boden für den Einfluß exogener Schädlichkeiten geschaffen wäre. Aber die höchst eigenartige, toxisch-entzündlichen Einflüssen entsprechende, öfters ganz früh einsetzende Veränderung der Zunge und des Nervensystems läßt sich dabei nicht erklären, ebensowenig, daß in andern Frühfällen Fieber, erhebliche Milzvergrößerung oder hämorrhagische Diathese auftritt, während bei der Annahme eines polyvalenten Toxines alles gut verständlich ist und weitere Hilfshypothesen unnötig sind. Diese Theorie scheint mir allein die vielfachen Veränderungen genügend erklären zu können; sie ist durch die Fälle mit erkannter Entstehung auch weitaus am besten gestützt. Gleichwohl muß die Konstitutionsfrage, nachdem immer mehr Beobachtungen perniziöser Anämie aus der gleichen Familie bekannt gegeben werden, sorgfältig weiter geprüft werden.

So sah Schauman (1918; hier Lit.!) im ganzen 24 Familien mit wenigstens 2 Erkrankungen bei nahen Verwandten und Meulengracht hat eine Familie mit 5 perniziösen Anämien beschrieben. In solchen Familien hat Schauman auch Chlorotische getroffen, und er denkt an gewisse Beziehungen; ferner sah er auffällig häufig Nerven- und Geisteskrankheiten. Sein stärkstes Argument ist aber das Erliegen mancher geheilter Botriozephalusanämien, selbst noch nach 12 Jahren, an kryptogenetischer Perniziosa. Hier müsse doch an das Moment der Anlage ganz bestimmt gedacht werden.

Auffällig sind auch Veränderungen innersekretorischer Organe, vor allem der Nebennieren und des Pankreas bei perniziöser Anämie, die an Beziehungen zu innersekretorischer Tätigkeit denken lassen und damit wiederum konstitutionellen Gedanken gewisse Möglichkeiten eröffnen.

Therapie.

Bei der Behandlung der perniziösen Anämie könnte man auf zwei Wegen eine Besserung zu erzielen suchen, einmal durch die direkte Entfernung der Ursache, dann durch Beeinflussung der Knochenmarksfunktion im Sinne größerer Leistung. Der erste Weg der kausalen Therapie wird prinzipiell immer als der richtigste angesehen werden müssen; er kann aber naturgemäß nur betreten werden, wenn die Ursache des Leidens klar liegt und uns außerdem Mittel zur Entfernung des ätiologischen Faktors zur Verfügung stehen.

Für eine Gruppe der Biermerschen Anämie, die durch Botriocephalus latus entstandene Anämie, hat die kausale Therapie glänzende Erfolge gezeitigt. Nach der Verordnung von Extract. filic. maris genesen die vorher schwer Erkrankten, ja selbst aufgegebene Kranke (Schauman) in wunderbarer Weise und in ganz überraschend kurzer Zeit, und es sollte selbst in den hoffnungslosesten Fällen sofort die anthelmintische Kur einsetzen, weil das Zuwarten offenbar gefährlicher ist als die Behandlung. Nach Abtreibung des Wurmes ist jede weitere Therapie, etwa Eisen oder Arsenik, völlig unnötig und auch wirkungslos. Die Heilung tritt meist geradezu rapid ein und ist dauernd.

Auch bei Tänien muß dieselbe anthelminitische Behandlung so rasch als möglich eingreifen.

In einer Beobachtung, publiziert von Schreiber, sah ich bei einem 12jährigen Mädchen erst nach Abtreibung einer Tänie eine enorm hochgradige Anämie von typisch Biermer-Ehrlichschem Charakter entstehen (R. ca. 0,5 Hb. 17, Megaloblasten, Megalozytose). Ich nahm Resorption von zurückgebliebenen Täniengliedern an. Unter Arsen rapid fortschreitende definitive Heilung jetzt seit fast 20 Jahren.

Bei der auf luetischem Boden entstandenen perniziösen Anämie sollte die antisyphilitische Therapie nach aller Erwartung zu glänzenden Erfolgen führen; Mißerfolge, ja Verschlimmerungen sind aber bisher fast in allen, frei-

lich noch sehr spärlichen, gesicherten Beobachtungen zu verzeichnen, und nur der Fall von Roth macht bisher eine Ausnahme. Hier schädigt offenbar das Quecksilber oder Jodkali die erkrankte Erythropoese; aber Arsen hat bedeutende Besserung und die nachherige, jetzt gut ertragene Kombination mit antiluetischer Therapie vollständige Heilung gebracht, die in meiner Beobachtung eine Dauerheilung ohne Rezidiv (bisher 20 Jahre) gewesen ist.

Bei der puerperalen Form ist heute das ätiologische Moment noch unklar. Als kausale Therapie muß heute die Unterbrechung der Schwangerschaft empfohlen werden, jedenfalls tritt vor der Geburt nie Besserung ein. Die Arsentherapie kann aber auch hier, jedoch erst nach der Geburt, imponierende, rasch fortschreitende Besserungen und Heilungen erzeugen.

Bei perniziöser Anämie in der Gravidität kann natürlich auch eine kryptogenetische Biermersche Krankheit vorliegen (s. Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**).

Bei den kryptogenetischen Anämien kennen wir eine kausale Therapie zur Zeit nicht. Der gastrointestinalen Form kann ich keine ätiologische und auch keine therapeutische Sonderstellung einräumen.

Natürlich müssen auch die so oft bestehenden Verdauungsstörungen sorgfältig behandelt werden. Eine eigentliche Darmdesinfektion durch interne Mittel gilt aber als völlig unerreichbar. Magenspülungen haben bei dem Zustand der Hypermotilität gar keinen Sinn und sind bei den Schwerkranken gewöhnlich, wie viele Autoren versichern, nicht durchführbar. Von der Verordnung von Salzsäure und Pepsin ist abzusehen, weil sie erfolglos ist.

Lichtwitz empfahl Bolus und Tierkohle; sein angeblich geheilter Fall durch Bolustherapie wird von Weinberg, sicherlich mit Recht, nicht als perniziöse Anämie anerkannt.

Das Hauptmittel unserer Therapie ist *Arsen*, das zweifellos die Erythropoese des Knochenmarkes in günstigem Sinne beeinflußt. Seit seiner Einführung in die Behandlung der perniziösen Anämie durch Bramwell 1877 gehört eine Besserung und eine oft länger dauernde Remission des Leidens zu den häufigen Erscheinungen, während vorher Remissionen nur als ganz große Seltenheiten angesehen worden sind. Das dürfte wohl die Wirksamkeit der Arsentherapie beweisen[1]).

Die beliebteste Verordnung ist diejenige in der Form des
Liq. Kal. arsenicos. Fowleri,
Aq. amygdal. amar. āā. 10,0 (oder Aq. Foeniculi oder Aq. Menth. pip.),
M. D. in Tropffläschchen, S. 3 mal tägl. 2 Tropfen nach dem Essen, nach besonderer Vorschrift alle Tage die Tropfenzahl steigern bis 3 mal tägl. 15—25 Tropfen.
(Höhere Dosen werden nur selten ertragen.)

Die Arseniktherapie soll monatelang durchgeführt werden. Im Anfang werden oft Magen-Darmstörungen beobachtet. Sind sie nicht allzu heftig, so soll der Patient das Mittel nicht aussetzen; gewöhnlich verschwinden die Nebenerscheinungen bald und kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Zur subkutanen Injektion ist die reine Lösung von Acid. arsenicosum anzuraten (1 g 1 Stunde lang in 100,0 Aq. destill. aufkochen und Zusatz von 5,0 ccm Phenol in $^1/_2$ proz. Lösung. Beginn mit 0,001 (1 Teilstrich der 1 ccm fassenden Spritze), alle 2—3 Tage um einen Teilstrich steigern, Anstieg bis 0,01 oder 0,02.

Die bequemste, sicherste und schonendste Form dieser Behandlung ist diejenige mit Tubunic, kleine Tuben mit Nadel mit haltbarer, injektionsbereiter Lösung. Die Serie enthält die Lösungen für Injektionen von 1—10 mg und

---

[1]) Von den 62 Fällen H. Müllers aus der Biermerschen Klinik verliefen nur 7 nicht progressiv; davon sind aber wohl 4 Fälle diagnostisch fraglich. Eine puerperale Anämie heilte, zwei kryptogenetische Affektionen starben an Rezidiv. Mithin gab es nur zwei Remissionen bei Eisentherapie. Dagegen berichtet Cabot von 90 Fällen unter Arsentherapie 20 mal progressiven Verlauf und 70 mal Remissionen! Solch gewaltige Unterschiede können unmöglich ein Spiel des Zufalls sein.

Bramwell sah 43 mal günstige und 22 mal ungünstige Resultate bei Arsenanwendung.

wieder zurück. Die Firma Hoffman-La Roche hat diese Tubunic auf meine Veranlassung hergestellt.

Vollkommen abzuraten ist von der Verordnung von Acid. arsenicos. in fester Form als Pulver. Der Darm zeigt nach Cloetta sehr rasch Gewöhnungserscheinungen und verhindert jede nennenswerte Resorption.

Um die Arsentoleranz zu erhöhen empfiehlt Huchard zweimal wöchentlich morgens nüchtern einen Kaffeelöffel Na-Sulfat in ein Glas Vichywasser zu geben.

Mein Hauptarsenpräparat ist seit 12 Jahren *Arsacetin* 0,05 3—4 mal täglich per os! Es wird ausgezeichnet ertragen, selbst wenn Fowler ausgesetzt werden muß, und seine Wirkung erscheint mir meist größer als diejenige von Acid. arsenicos.

Gewöhnlich gebe ich zwei Arsenpräparate gleichzeitig, meist zuerst Injektion von Acid. arsenicosum (Tubunic) und Arsacetin innerlich. Später wechsle ich ab und verordne Fowler, Elarson, Solarson.

Natriumkakodylicuminjektionen (0,05 pro dosi) scheinen nur selten Einfluß zu haben.

Die Salvarsantherapie ist oft versucht worden (Bramwell, Leede, Steyrer, Maynard, Hobhouse, Nammack, Boggs u. a.). Vereinzelten Erfolgen, wie sie immer bei perniziöser Anämie zu erwarten sind, stehen viele Mißerfolge gegenüber.

Die Eisentherapie ist praktisch längst als unwirksam verlassen; theoretisch ist sie unnötig, weil der Organismus genug Eisen zur Disposition hat. Indiziert ist Eisen zur Zeit der Besserung der Erkrankungen mit erkannter Ursache, wenn der F.-I. herabgesetzt ist.

Versuche mit Röntgenstrahlen gaben Hynek viermal Erfolg, Plehn einmal. Neuerdings hat auch Neu Erfolg gesehen. Wirksam ist nur eine kleine Dosierung als Reizdosis. Die meisten Autoren raten aber von dieser Therapie dringend ab.

Bei Versuchen mit Röntgentherapie verwende man $^1/_{10}$—$^1/_5$ der Hanterythemdosis pro Feld und filtriere mit 0,5 mm Zn + 1 mm Al. die Knochen in 1—2 tägigen Abständen unter steter Kontrolle des Blutes. Gegenindikation ist außerordentlich tiefer Hb.-Stand.

Behandlung mit Reizdosen von Thorium X 20—50 E. S. E., täglich injiziert, intravenös, gab in einzelnen Fällen Klemperer und Hirschfeld Erfolge. Dasselbe berichten Plesch, Park, Arneth, P. Lazarus u. a.

Bacelli wendet auch bei dieser Krankheit Sublimatinjektionen (1 ccm einer 1‰ proz. Lösung täglich intravenös) an und berichtet von Heilung, ebenso Lolli. Das waren sicher keine perniziösen Anämien.

Knochenmarkpräparate sind öfters benutzt worden und sollen myeloische Reaktion erzeugen. (Siehe Menétrier, Aubertin et Bloch.)

Von vielen Autoren ist in neuerer Zeit die *Milzexstirpation* versucht worden (Kohan [Lit.!]. Eppinger, Mosse, Jagic, Griffin, Ranzi, Klemperer u. Hirschfeld, Decastello, Huber, Mühsam, Port, Mayo u. a.).

Gegenüber manchen Mißerfolgen verzeichnet die Literatur auch erhebliche, ja auffällige temporäre Besserungen. Auch ich konnte einmal einen deutlichen und außerdem einen geradezu glänzenden Erfolg verzeichnen, nachdem ich vorher jede andere Therapie vergeblich versucht hatte. Der Einfluß der Milzexstirpation wird in einer Abnahme des gesteigerten R.-Zerfalles gesehen, da die Urobilinurie zurückgeht. Andere nehmen aber eine Steigerung der Knochenmarksfunktion an, nachdem der Antagonist, die Milz, entfernt sei, oder denken überhaupt an einen Reizeinfluß auf das Knochenmark.

Zweckmäßig erscheint mir die Milzexstirpation besonders für Frühfälle; aber gerade in diesen Stadien verweigern die Patienten die Operation.

Genau wie bei anderen Milzexstirpationen beobachtet man Blutkrise mit Normoblasten, rasch eintretende Leukozytose, Zunahme jugendlicher Erythrozyten und von Blutplättchen, reichliches Auftauchen von Jollykörpern usw.

In vielen Fällen wurde der F.-I. noch weit mehr erhöht, so bis 2,0 bei Decastello, im Verlauf der Besserung.

Ich selbst konnte bei erheblicher Remission beobachten, daß der F.-I nach Milzexstirpation sank, die Megalozytose aber erhalten blieb, nur waren diese Zellen jetzt deutlich blaß! Bei stärkerer Eisenzufuhr gelang es aber, die Megalozyten wieder Hb.-reicher zu machen und auch den F.-I. zu erhöhen.

Carnot will Besserungen erzielt haben mit Injektionen von 40 ccm Serum von Kaninchen, die wiederholte Blutungen durchgemacht haben. Bei Nachprüfungen sind aber die Resultate mit diesem hämopoetischen Serum keine besonders günstigen gewesen.

Bluttransfusionen sind eine Zeitlang angewandt, später nur noch seltener in den Bereich der Therapie gezogen worden. Eine große Gefahr war dabei die zuweilen eintretende Hämolyse, infolge welcher manche Patienten sehr rasch gestorben sind. Heute ist bei der Zitrattechnik diese Behandlung einfach und empfehlenswert. Bennecke sah von Bluttransfusionen nur Mißerfolge, behandelte aber nur weitvorgeschrittene Erkrankungen. In letzter Zeit hört man wieder oft von Erfolgen; sehr oft sind sie aber bescheiden und nicht selten sieht man keine Änderung oder gar Verschlimmerung.

Weber empfiehlt, nur 5 ccm defibriniertes Blut von Vene zu Vene zu übertragen; eine Gerinnung wäre nicht zu befürchten. Auch *subkutane Injektion* wird von vielen Autoren angeraten.

Weber beschreibt danach Vermehrung der Normoblasten und der basophilen Punktierung. Dies ist in der Tat der Fall, wie ich mich mehrfach überzeugt habe. Auch Tièche beschreibt rasche Besserung auf 10 ccm Blut subkutan, eine Umgehung der Transfusion, die auch von Mann, Scholz, Walter, Esch, John u. a. empfohlen wird.

Während viele Autoren auf Eiweißkörper in der Therapie ganz verzichten zu müssen glauben, will Croftan bei großer Fleisch- und Eiweißzufuhr günstige Resultate sehen.

Von der Ölsäurehämolysetheorie ausgehend, empfahlen einige Autoren Glyzerin dreimal täglich 15 ccm oder Cholesterin 1—2 g im Tag in Pillen. Die Resultate lauten verschieden. Klemperer und Gerhardt hatten keinen Erfolg, Effendi rasche Wirkung. Diese Behandlung dürfte heute aufgegeben sein, zumal auch die Patienten das Mittel bald verweigern.

Bereits erwähnt sind die Versuche mit Colotomie von Seyderhelm, S. 302, und neuestens wird gar die Eröffnung des Femurmarkes und die Auslöffelung desselben als wirkungsvolle Therapie von Walterhöfer und Schramm empfohlen. Schwere Mißerfolge sind aber nicht ausgeblieben.

Bei der Kritik aller therapeutischen Maßnahmen darf man nie außer acht lassen, daß Spontanremissionen ohne alle Therapie vorkommen (s. schon ein Fall von H. Müller), so daß Kranke sogar aus schwerem Koma wieder erwachen und sich auffällig rasch (eigene Beobachtung) erholen können.

Cabot geht sogar soweit, die Wirksamkeit aller Therapie zu bestreiten und alle Besserungen als spontan und im Wesen des Leidens begründet hinzustellen. Diese Auffassung ist wohl durch den von mir erbrachten Hinweis widerlegt, daß früher Remissionen kaum vorkamen, seit der Arsentherapie aber die Regel bilden.

Neben der medikamentösen Behandlung sollen alle hygienischen Bedingungen für die Erholung beobachtet werden. Ganz speziell für recht lange Zeit andauernde Bettruhe. Auch in der Zeit der Remission sollte der Arzt die Patienten nicht aus dem Auge verlieren, um schon den ersten Beginn des Rezidives behandeln zu können.

Literatur über perniziöse Anämie.

Accolas, Inaug.-Diss. Lyon 1910. Apl. An. — Acuña, Fol. haematol. 1905, S. 368. Apl. An. — Agasse-Lafont, Inaug.-Diss. Paris 1906. — Aitken, Brit. med. Journ. 1909. Pigment. — Andree, Inaug.-Diss. Göttingen 1912. — Archibald, Fol. haematol. **20**, 67. Transfusion. — Arneth, S. 258; Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 153. Thor. — Askanazy, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893; **27**. 1895; **64**. — Aubertin, Thèse Paris 1905; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905, S. 39; Sem. méd. 1906. S. 385; 15. VII. 1908. Theorie. — Ausderau, S. 301. — Babes, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **141**. — Babonneix et Paisseau, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1910, S. 577. Septische Anämie. — Babonneix et Tixier, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913. Kinder? — Baccelli, Policlinico 1907. — Barker, New York med. Journ. 1917, S. 1091. Therapie. — Bartels, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 3. — Bartlett, Journ. of the Americ. med. assoc. **60**. 1913. 4 Fälle in einer Familie. — Bauereisen, Zentralbl. f. Gynäkol. 1911, Nr. 33. Gravid. — Baylac et Pujol, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1913. Gravid. — Bellmann, Med. Klin. 1921, S. 249. Spinale Sympt. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 35; Fol. haematol. **16**, 116. Botriozephalus-

träger. — Bennecke, Kongr. Zentralbl. 5, 441; Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 571. Mißerfolge d. Transfusion; Med. Klin. 1913, Nr. 42. Therapie. Übers. Ref. — Berger, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 2633, 2693. — Berger u. Tsuchiya, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**. Lipoidfrage. — Bernert u. Stejskal, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **48**. 1902. Stoffwechsel. — Bertino, Fol. haematol. **6**. 1906. — Beyer - Gurowitsch, S. 300. — Bickel, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1322. Thorium X. — Biffis, Policlinico 1921, S. 877. Magen-Darmaffektionen. — Biermer, Naturf.-Vers. Dresden 1868; Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1872, Nr. 1. — Birch - Hirschfeld, Kongr. inn. Med. 1892. — Bittorf, Addison-Monogr. Jena 1907. Addison u. p. Anämie. — Bloch, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **34**. 1903; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903; Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 29; Fol. haematol. 1904, S. 271. Trauma. — Bloch u. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 40. Knochenmark. — Blumenthal, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**. 1907. Aplast. Anämie; Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1908, S. 298. — Boeckelmann, Fol. haematol. **4**, 230, Suppl. — Boeckmann u. Hansen Fol. haematol. **10**, 289. Fe im Harn. — Boedeker u. Juliusberger, Neurol. Zentralbl. 1896, S. 326. Nervensystem. — Boellke, S. 129. — Boggs, Bull. of Johns Hopkins hosp. **24**, 322. 1913. — Boissard, Fol. haematol **10**. 273. Gravidität. — Bonin, Inaug.-Diss. Berlin 1912. Gastritis. — Bouché, Fol. haematol. **9**, 194. Rückenmarkaffekt. — Bourret, Journ. de méd. de Paris 1912, S. 197. Gravid; Rev. d'obstétr. 1912, S. 42. — Bowcock, Bull. of Johns Hopkins hosp. **32**, 83. 1921. Gefahren der Transfusion. — Boycott, Brit. med. Journ. 5. XI. 1910. Gegen Ölsäuretheorie. — Bramwell, Clinical studies 1902. 1906; Brit. med. Journ. 11. VI. 1910; 1911 u. 1912, S. 1413; 1913, S. 1093. Salvarsan. 6. III. 1915. Salvarsan. — Brandes, Med. Klin. 1921, S. 189. Pern. Anämie u. Ca. ventr. — Breidenbach, Inaug.-Diss. München 1905. — Bretscheider, Berl. Klinik 1911, Nr. 15. Tuberkulose, keine pern. Anämie. — Brieger, Dtsch. med. Wochenschrift 1912, S. 2154. Therapie. — Briggs, Americ. Journ. 1914, S. 413. — Brill, Med. Rec. 1915, S. 81. — Broesamlen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**, 83. 1913. — Brückner, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1914, S. 18. Thor. — *Brugsch* u. *Pappenheim* **1920**. Zit. S. 265. — Brunner, Balneolog. Zentralbl. 1891. Transfusion. — Bunting, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1905. — Burgerhout, Fol. haematol. **6**, 103. Rückenmark. — Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**; Intern. Med. **14**. 1914. F.-I. — Cabot, Boston med. a. surg. Journ. 1896; Americ. Journ. 1900; Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, S. 636; Syst. of med. 1908. — Cahn, Unterels. Ärzte-Vers. 22. V. 1908 u. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1211. Transfusion. — Camac, Americ. Journ. 1910. Spinalaffektion. — Camp, Med. Rec. 1912, S. 156. Rückenmark. — Capps, Med. Res. 1903, Nr. 3. — Carducci, Riv. ospital. 1911. Gravidität. — Carnot, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1906. Hämopoet. Serum. — Carr, Americ. Journ. **160**, 737. 1920. Nervensystem; 148 Fälle. — Carslaw and Dunn, Glasgow med. Journ. 1910. Aplast. Anämie. — Caruso, Volkm. klin. Vortr. 1904, Nr. 378. Puerp. — De Castro, Inaug.-Diss. Greifswald 1879. — Caussade et Schäffer, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 29. V. 1908. Aplast. Anämie. — Cealac, Fol. haematol. 1904, S. 588. — Ceconi, Rif. med. 1907. Differentialdiagnose gegen Karzinom. — Ceconi e Micheli, 21. ital. Kongr. inn. Med. 1911. — Cederberg, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 585. Konstit. Affekt. — Charlton, Therap. Halbmonatschr. 1920, S. 111. Milzexstirpation. — Chauffard, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1904, Nr. 12. — Chauffard et Laederich, Rev. de méd. 1905. Ikterische Form. — Christian, Arch. of internal med. 1916. Niere. — Clarke, Bristol med.-chirurg. Journ. 1913, S. 97. Bei ält. Leuten. — Cohnheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **68**. 1876. Knochenmark. — Coleman and Hartwell, Med. Rec. 1914, S. 1160. Splenektomie. — Coles, Brit. med. Journ. 1900, S. 758. — Colmann, Edinburgh med. Journ. 1901. Gegen Hunter. — Copelli, Pathologica **4**, 460. 1912. — Courmont et Dufour, Gaz des hôp. civ. et milit. 1912, S. 211. Tuberkulose. — Croftan, Journ. of the Americ. med. assoc. 1910. Eiweißtherapie; Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2411. HCl-Therapie. — Curschmann, Münch. med. Wochenschrift 1921, S. 172. 78jähr. Frau. — Dahl, Hygiea 1914. Milzexstirpation. — Dalton, Trans. Clinic. Soc. 1904. Mundsepsis. — Davidsohn, Verein inn. Med. Berlin. 5. I. 1905. (= Karzinom.) — Decastello, Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 52; Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 639. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 1900. — Delven, Inaug.-Diss. Paris 1913. Gravidität. — Denny, Arch. of internal med. 1921, S. 38. Blutvolumen. — Dieballa, Zeitschr. f. klin. Med. **31**, 71. 1897; Fol. haematol. **4**, 239. Suppl. Große myeloische Milz; Zeitschr. f. klin. Med. **71**. Heilung. — Dieballa u. Ketly, Zeitschr. f. klin. Med. **31**. 1896. — Dinkler, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. **47**. Nervensystem. — Dirksen, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 39. Taenia. — Dorn, Inaug.-Diss. Berlin 1891. Lit.! — Drygas, Dtsch. med. Wochenschr. 1902. — Dugeon, Med. soc. London 22. II. 1909. Diskussion; alle Autoren für typ. Blutbild. — Dunin, S. 265. — Dünner, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 386. P. Anämie u. Ca.

ist nur Ca. med. oss. — Eason, Edinburgh med. Journ. 1920, S. 389, Alter der Erkrankten (bes. 45—59). — Edes, Boston med. a. surg. Journ. 1882. — Effendi, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 20. Glyzerintherapie. — Ehrlich, S. 258; Berl. klin. Wochenschr. 1880, Nr. 28; Charité-Annalen **5** (= akute Leukämie; **13**; Kongr. inn. Med. 1892. — Ehrlich u. Lazarus, Lehrbuch. — Eichhorst, Ztbl. med. Wochenschr. 1876, S. 465; Monogr. Leipzig 1878. — Einhorn, Arch. f. Verdauungskrankh. **9**. 1903. Achylie. — Eisenlohr, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **20**. 1877; Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 49. Nerven. — Elder, Lancet 1900. 28. IV. — Elder and Matthew, Lancet 8. VIII. 1903. Puerp. — Ellermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 842; Cpt. rend. de la soc. de biol. **83**, 318. 1920. Knochenmarkszellen; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**, 247. 1920; Kongr. Zentralbl. **12**, 498. 1920. Histologie d. pern. Anämie. — Elschnig, Wien. med. Wochenschr. 1903. Auge. — Emerson, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1907. 89 Fälle. — Emery, Practitioner 1905. — Engel, Verein inn. Med. 21. XI. 1898. Diskussion!; Kongr. inn. Med. 1898; Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. Aplast. Biermersche (?) Anämie; **65**; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**; Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 4; Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 40; 1908, S. 1099. — Eppinger, S. 346; Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2409; Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 951. Milz. — Eppinger u. Ranzi, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**, 796. 1914. Splenektomie. — Erben, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. Chemie. — Esch, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. Grav. Therapie; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **79**; Zentralbl. f. Gynäkol. **45**, 341. 1921. — Escherich, Wien. klin. Wochenschr. 1892, S. 193. — D'Espine, Rev. méd. de la Suisse romande 1918, Nr. 8. Bei Säugling. — Evans and Halton, Journ. of the Americ. med. assoc. 1905, S. 1195. Aplast. Anämie. — Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 45; Verein inn. Med. 1898—99, S. 95; Therap. d. Gegenw. 1899, Nr. 11. Blutungen; Berl. med. Ges. 16. VI. 1902. Transfusion; Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 10. Botriozephalus. — Ewald u. Friedberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1293, 1449. Gegen Hämolysine. — Faber, Med. Klin. 1909, Nr. 35; Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 21. Achylie; Zeitschr. f. klin. Med. **85**. Zunge, Magen. — Faber u. Bloch, Nord. med. A. 1889, Nr. 20; Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900; Arch. f. Verdauungskrankh. **10**. 1903; Hospitalstidende 1903; Fol. haematol. 1904, S. 28. Magen u. Darm. — Faust, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 50. Ölsäure. — Faust u. Tallqvist, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **57**. 1907. Suppl. 1908. Ölsäurefrage. — Fedoroff, Inaug.-Diss. Paris 1901—02. Botriozephalusanämie. — Fenwick, Lancet 1877; Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **118**. 1889. — Ferrata, Haematologica **1**, 48. 1920. — Finelberg, Americ. Journ. of obstetr. a. gynecol. 1908. Gravidität. — Fischel u. Adler, Zeitschr. f. Heilk. **14**. 1893. — Fischer, S. 258. Histologie. — Flater, Zentralbl. f. inn. Med. 1921, S. 674. — Flörcken, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 49; 1914, Nr. 23; 1919, S. 1002. Transfusion. — Frangenheim, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1760. Splenektomie. — A. Fränkel, Charité-Annalen **3**. 1876; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **20**. — French, Clin. Journ. 1909. Pigment. — Freund u. Mohr, Naturf.-Vers. 1909. Ölsäure. — Friedenwald, Boston med. a. surg. Journ. 1912, S. 160. Gegen Darmintoxikation. — Friedländer, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 44. — Friedstein, s. S. 268. Exp. Anämie. — Funk, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 923. — Gabriel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. Ringkörper. — D. Gerhard, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **71**, 209. 1921. — Gerhardt, Kongr. inn. Med. 1910. — Giffin, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 290. 1921. Splenektomie. 50 Fälle, 5 leben noch nach $4^1/_2$ Jahren. Operation verlängert in 20% das Leben. — Gilbert et Weil, Arch. des malad. du coeur, des vaiseaux et du sang 1908, S. 554. F.-I. — Gioseffi, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1083. — Gluzinski, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 1. Distomum hepat.; Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **21**. 1912. — Goebel, Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenanst. 1898. Rückenmark. — Gomess, Lancet 5. I. 1907. — Gönner, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1914, S. 417. Gravidität. — Gordon, New York. med. Journ. 1909. Nervensystem. — Görner, Inaug.-Diss. Leipzig 1914. Gastritis. — Graefe, Inaug.-Diss. Halle 1880. Puerp. — Graham, Edinburgh med. Journ. 1920, S. 282. Transfusion. 23 Fälle. — Gram, Cpt. rend. de la soc. de biol. **83**, 714. 1920. Plättchenwerte. — Grawitz, Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 32; 1901, Nr. 24 (?); 1903, Nr. 25 u. 26; Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 52; 1904, Nr. 30 u. 31. Heilungen. Lehrbuch. Org. Marasmus. Stuttgart 1910; Med. Rec. 1910. — Grawitz u. Pappenheim, Ref., Berl. häm. Ges.; Fol. haematol. **11**. 1911. — Griffin, Americ. Journ. 1913, S. 781. Milzexstirpation. — Grünig, Inaug.-Diss. Zürich 1920. Zunge. — Gulland, Scott. med. Journ. 1903; Brit. med. Journ. 1907. — Gulland and Goodall, Journ. of path. a. bact. 1905; Fol. haematol. S. 368, 1905. — Gully, Inaug.-Diss. Berlin 1919. Therapie. — Gusserow, Arch. f. Gynäkol. **2**. 1871. Puerp. — Guthmann, Inaug.-Diss. Erlangen 1891. — Haarth, Inaug.-Diss. Jena 1896. — Hamel, S. 130. — Hannema u. Josselin de Jong, Geneesk. 1921; Kongr. Zentralbl. **17**, S. 511. — Hanot et Legry, A. gén. méd. 1889. — Hansing, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1705.

Milzexstirpation. — Hayem, Lehrbuch. — Heinrichsdorff, Fol. haematol. A. **14**, 359. 1913. — Helly, Zeitschr. f. klin. Med. **62**. Atyp. F. — Helmuth, Inaug.-Diss. Leipzig 1906. — Henry, Americ. Journ. 1900. — Henry and Osler, Americ. Journ. 1887. — Herforth, Inaug.-Diss. Berlin 1896. — Hertz, Fol. haematol. A. **10**, 520. Atyp. F. — Herz, Wien. klin. Wochenschr. 1908, S. 1363. — Herzberg, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**. Gastritis. — Herzog, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1383. Botriozephalusanämie mit Hyperchlorhydrie und Hämochromatose; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 285. 1919. Sek. Anämie. — Hesse, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 32. — Hirsch, Inaug.-Diss. Berlin 1914. Banti? p. Anämie? — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschrift 1906, S. 545. Apl. An. Puerp.; Therap. d. Gegenw. 1907; Therap. u. Progn.; Dtsch. Klin.; Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912, S. 376. Ca u. p. An.; Zeitschr. f. klin. Med. **87**. Rolle der Milz. — His u. a., Umfrage Med. Klin. 1908, Nr. 41—43. — Hobhouse, Brit. med. Journ. 1912, S. 1659. Salvarsan. — Hochhaus, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 1579. Komb. Systemerkr. Sektion. — Hollaender, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 997. Kollargoltherapie. — Hopkins, Int. Med. 1910. Transfusion. — v. Hösslin, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 685. — Houghton, Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. — Huber, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2179. Milzexstirpation; Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 23. Blutinjektion. — Hubrid, Med. Klin. 1921, S. 167. Erfolg bei Milchinjektion. — Hueck, Inaug.-Diss. Rostock 1905. Fe im Harn. — Huerter, Med. Klin. 1911, Beiheft 12. Übers. Ref. — Huestedde, Inaug.-Diss. Kiel 1913. Psychose. — Hunt, Lancet 1896. Knochenmarkstherapie. — Hunter, Lancet IX. 1888; 27. I. 1900; I. 1903; Brit. med. Journ. II. 1896; Practitioner 1888, S. 81; 1889; West-London med. Journ. VII. 1901; Brit. med. Journ. 1907; Severest Anaemias 1909. — Hustom, Brit. med. Journ. 1903. — Hutchinson, Lancet 1904. — Hynek, Fol. haematol. **4**, 258. Suppl. Röntgen. — Immermann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **13**. — Jacob u. Moxter, Verein inn. Med. 1898—99, S. 95. Rückenmark; Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **32**. 1899. — Jaffé, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 334. 1921. Infekt. Anämie der Pferde. — Jagic, Wien. klin. Wochenschr. 1914, S. 1536. Milzexstirpation. — Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **24**. 1894. — Jessup, Fol. haematol. **4**, 228. Suppl. Megaloblastenkrise. — John, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 186. Therapie. — Jores, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 766. Gegen Lipoidtherapie. — Joseph, Inaug.-Diss. Leipzig 1906. Ätiologie u. Therapie. — Jousséwitch, Inaug.-Diss. Genf 1911. Anämie in Gravidität. — Jungmann, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8. Gravidität. — Kabanow, Zentralbl. f. inn. Med. 1913, S. 861; Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2164. Abderhalden-Proben. — Kahn, Strahlentherapie IV. Thor. — Kauffmann, Arch. f. d. ges. Psychol. **53**, 23. 1914. Zentralnervensystem. — Kaufmann, Berl. klin. Wochenschr. 1890 (?). — Kempin, Zeitschr. f. Veterinärk. 1918. — Kennerknecht, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**. Eisenstoffwechsel. — Kerschensteiner, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 21. — Kipp, Kongr. Zentralbl. **16**, 166. — Kjellberg, Arch. f. Kinderheilk. **5**. 1884 (?). — Klein, Wien. klin. Wochenschr. 1891, S. 721. Lues. — Kleemann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 271. 1919. — Klemperer, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 52; 1912, Nr. 27. Therapie; Therap. d. Gegenw. 1914. Milzexstirpation. — Klemperer u. Hirschfeld, Therap. d. Gegenw. 1912. Therapie; 1913, S. 385. Milzexstirpation. — Koch, Inaug.-Diss. Berlin 1898. Magen, Darm; Jahrb. f. Kinderheilk. **71**. 1910. — Kohan, Fol. haematol. **19**, 63. Milzexstirpation. — Kolisch u. Steijskal, Zeitschr. f. klin. Med. **27**. 1895. Stoffwechsel. — Körmöczi, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 52. — Krantz, Inaug.-Diss. 1906. Botrioz. apl. An. — Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1905. Herz. — Krebs, Inaug.-Diss. Berlin 1892. — Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 557. — Krumbhaar, New York med. Journ. 1916, S. 1244. Splenektomie. 53 Fälle. — Kühnau u. Weiss, Zeitschr. f. klin. Med. **32**. 1897. — Kurpjuweit, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**. 1904. Histologie. — Kusunoki, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1914, Nr. 26. — Laache, Die Anämie. Christiania 1883; X. Kongr. inn. Med. — Labbé, Presse méd. 1906. Lues; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1912, S. 519. Tuberkulose; 1913, S. 673. Nephritis. — Labbé et Agasse, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 19. VI. 1908. Tuberkulose. — Labbé et Joltrain, Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang 1908. Nephritis. — Labbé et Salomon, Cpt. rend. Ass. franç. 1908. Referat; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1901, Nr. 4. — Labendzinski, Inaug.-Diss. München 1912. Gravidität. — Laissle, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. — Larrabee, Journ. of med. research **24**, 15. 1911. Vol.-Index; Boston med. a. surg. Journ. 1917. Therapie. — Lavenson, Americ. Journ. 1907, S. 100. — Lazarus, Nothn. Sammlung; Dtsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 23; Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2264. Aktinium. — Lee, Journ. of the Americ. med. assoc. 1915. Milzexstirpation. — Leede, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1184. Salvarsan. — Leichtenstern, Dtsch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 52. Rückenmark. — Leishmann, Journ. of hyg. **4**, 434. — Lennartz, Inaug.-Diss. Marburg 1913

Hautpigment. — Lépine, Sem. méd. 30. I. 1907. Röntgen. — Lequeux, Fol. haematol. **10**, 273. Gravidität. — Lessel, Inaug.-Diss. Freiburg 1912. Rückenmark. — Levine, Bull. of Johns Hopkins hosp. **32**, 254. 1921. — Lichtheim, Kongr. inn. Med. 1887. — Lichty, Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. Frühsymptome. — Lindemann, Journ. of the Americ. med. assoc. 1918, S. 1292. Blutvolumen vermindert. — Lipowski, Dtsch. med. Wochenschr. 1900. — Lippmann, Zentralbl. f. inn. Med. 1913, S. 1121. — Litten u. Michaelis, Fortschr. d. Med. 1904, Nr. 36. — Lolli, Gazz. degli hosp. 1907, Nr. 26. Sublimatheilung. — De Lopalin, Inaug.-Diss. Genf 1907. — Lortat - Jacob et Gassier, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1914, S. 950. — Lötsch, Berl. klin. Wochenschrift 1921, S. 762. Splenektomie. — Low, Journ. of trop. med. a. hyg. 1912, S. 129. Sprue. — Lube, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. **46**, 299. 1913. Nervensystem. — Luce, Ärztl. Verein Hamburg 24. III. 1903. — Lüdke u. Fejes, Kongr. inn. Med. 1912, S. 335; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 433. 1913. — Luzzato, Fol. haematol. **5**, 761. — Mac Caskey, New York med. Journ. 1913, S. 67. — Mac Crae, Journ. of the Americ. med. assoc. 1901. 40 Fälle von Osler. — Mackenzie, Med. Times and Gaz. 1879. — Mac Clerc, New York med. Journ. 1916, S. 1244. Splenekt. Transfusion. — Mac Phedran, Journ. of exp. med. **18**, 527. 1913. Gegen Ölsäurehypothese. — Maggesi, Rif. med. 1920, S. 650. — Magnard, Brit. med. Journ. 1913. Salvarsan. — Makarow, Inaug.-Diss. Jena 1912. Nephr. koord. — Malkin, Inaug.-Diss. Berlin 1895. — Mann, Wien. med. Wochenschr. 1911, Nr. 9. Blutinjektion. — Manz, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1875, Nr. 40. Auge. — Marburg, Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 29. Nervensystem. — Marcus, Neurol. Zentralbl. 1903, S. 453. Rückenmark. — Martius, Achylia gastr. Leipzig u. Wien 1897; Med. Klin. 1904, S. 8. Magen u. Darm; 1916, Nr. 18. Konst. Krankh. — Marxer, Kongr. Zentralbl. **12**, 223. 1920. Gastrophilusextraktanämie sei nur Anaphylaxie u. nicht im ursächl. Zusammenhang mit d. infekt. Anämie d. Pferde. — Massary et Weil, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1908, S. 273. Puerp. apl. Anämie. — Matthes, Kongr. inn. Med. 1913; Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 617. Glossitis. — Mayeda, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 699. Pylorushypertrophie. — Mayo, Americ. Journ. of surg. **74**, 355. 1921. — Ménétrier et Aubertin, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 27. VII. 1906. Viel Myelozyten. — Ménétrier, Aubertin et Bloch, Trib. méd. 22. IV. 1905. — Mensi, Pediatria **28**, 785. 1920. Kinder. — Merletti, Fol. haematol. **1**, 546. Gravidität. — Meulengracht, Kongr. Zentralbl. **14**, 256. 5 Fälle in einer Familie (4 Brüder); Arch. f. Verdauungskrankh. **28**, 286. 1921. Darmstriktur. — Meyer, Med. News. 1905. Botrioz. — E. Meyer u. Heineke, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17. F.-I.; Path. Ges. 1905; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1907. Histologie. — Meyer - Rüegg, Zentralbl. f. Gynäkol. 1906, Nr. 34. Puerp. — Micheli, Fol. clinic. **6**. 1912. Referat. — Mildenberg, Inaug.-Diss. Greifswald 1919. Frühdiagnose. — Minkowski, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1037. Erfolgreiche Milzexstirpation. — Minnich, Zeitschr. f. klin. Med. **21** u. **22**. Rückenmark. — Minot, Bull. of Johns Hopkins hosp. **25**. 1914. Stoffwechsel. — Moffit, Americ. Journ. 1914. Milz, Splenektomie. — Monti u. Berggrün, Die chron. Anämie im Kindesalter. Leipzig 1892. Lit.! — Moorhead, Brit. med. Journ. 9. IV. 1910. — Moraczewski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**. 1900. Stoffwechsel. — Morawitz, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 16. Transfusion; Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 249. Transfusion. — Morgenroth u. Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38. Cholesterintherapie; Charité-Annalen **33**. — O. Moritz, Petersb. med. Zeitschr. 1914. Botriozephalus. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26. Histologie; Ziegl. Zentralbl. 1904, Nr. 4; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 759. 1912. Pigmentierung; Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45. Milzexstirpation. — Mosse u. Rothmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1906. — Mühlendorff, Dtsch. med. Wochenschr. 1881, Nr. 25. — Muir, Med. Chronic. 1906. Eisenlokalisation in der Niere; Brit. med. Journ. 29. IX. 1900; Trans. Path. soc. 1902, S. 393; Journ. of pathol. a. bacteriol. 1894. — Mühsam, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 377. Milzexstirpation. — Müller, Fr., Charité-Annalen **14**. 1889. Lues. — Müller, H., Monographie. Zürich 1877. — Müller, H. F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **51**. 1893. — Naegeli, Wien. med. Wochenschr. 1903; Med. Klin. 1904, Nr. 2; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 221. 1917. Frühfälle. Genese. — Nammack, Med. rec. 1913, S. 847. Gegen Salvarsan. — Nauer, Inaug.-Diss. Zürich 1897. — Neu, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1452. Röntgen. — Neumann, Berl. klin. Wochenschr. 1877, Nr. 47. — Neumann, W., Inaug.-Diss. Leipzig 1902. Sektionen. — Neusser, Wien. med. Wochenschr. 1899, Nr. 15. — Nicol, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 417. 1913. Myeloblastose. — Nicolaysen, Fol. haematol. **10**, 290. — Nonne, Dtsch. med. Wochenschr. 1899; Arch. f. d. ges. Psychol. **25**. 1893; Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. **6** u. **14**; Münch. med. Wochenschr. 1896, S. 329; Westph. A. **25**. 1893. — v. Noorden, Charité-Annalen **16**. 1891; **19**. 1894; Zeitschr. f. klin. Med. **17**. 1890. — Nothnagel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **24**. 1879. Magen. — Oehlecker, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 28. Transfusion. — Oestreich u. Strauss,

Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 41. — Orlowsky, Fol. haematol. **1**, 27. Botriozephalus. — Osler, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1878, S. 465; Americ. Journ. 1886, Nr. 4. — Paechter, Inaug.-Diss. Würzburg 1894. — Pancoast, Univ. of Penna M. B. 1907. Röntgen. — Pappenheim, Krit. u. Ref. Fol. haematol. 1904—1917; besonders **4**; **5**, 759; **8**, 288; **9**, 180; **10**, 53, 217; **12**, 354; **13**, 75, 272; **14**, 329. Ca u. p. An.; **17**, 116; **18** O., 492; Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 1372; 1912, Nr. 51. Die perniziös-progressive Anämie in Kraus u. Brugsch 1920. — Park, Med. rec. 1913, S. 429. Thor. — Parvu et Fouquiau, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang **5**, 106. 1912. Gravidität. — Paskiewicz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**. Histologie. — Patek, Journ. of the Americ. med. assoc. 1911, S. 1315. 3 Geschwister. — Pater et Rivet, Trib. méd. 23. IV. 1905 (?). — Pepper, Americ. Journ. 1875, S. 332. — Pepper and Stengel, Kongr. inn. Med. **14**. 1896. — Pepper and Tyson, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **71**. Knochenmark. — Perles, Berl. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40. — Perrin et Spire, Congr. méd. 1912. Gravidität. — Perutz, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 97. Therapie. — Peters, Arch. of internal med. **26**, 561. 1920. Chemie des Blutes. — Petrone, Arch. gén. méd. 1907, S. 417. — Pickett, Americ. Journ. 1904, S. 1032. Psych. Störungen. — Pilcher, Americ. Journ. **146**. 1913. Darmstörungen. — Pilcz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **21**. — Planchard, Inaug.-Diss. Paris 1888. — Plehn, Berlin. klin. Wochenschr. 1907, S. 742 u. Disk. Verein inn. Med. Berlin 1908, S. 974. — Plesch, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 930. Thor. — Plicot, Inaug.-Diss. Paris 1895. Gravidität. — Plümecke, Inaug.-Diss. Göttingen 1892. — Ponfick, Berl. klin. Wochenschr. 1873. Fettherz; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **56**. — Pontano, Policlinico 1912, Nr. 11. Grav dität. — Port, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 546. Milzexstirpation. — Prado, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2446. Thor. — Pribram, Prag. med. Wochenschr. 1913, S. 495. Vortrag. — Pye-Smith, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **65**. 1885. — Queckenstedt, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 883.; Zeitschr. f. klin. Med. **79**. 1913. Eisenstoffwechsel. — Quincke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **20**, **25** u. **27**; Münch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 1; Zentralbl. f. med. Wissensch. 1877, Nr. 47; Volkm. klin. Vortr. 1876, Nr. 100. — Ragoza, Inaug.-Diss. Petersburg 1913. Botriozephalusträger. — Ranzi, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2819. Milzexstirpation. — Ravaud, Inaug.-Diss. Paris 1908. Botriozephalus. — Reckzeh, Berl. klin. Wochenschr. 1902. — Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 40. — Rénon et Tixier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 4. XI. 1905. Radiumtherapie. — Reuling, Americ. Journ. 1904. — Reyher, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **39**. 1886. Botriozephalus. — Richter, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1976. Spinalaffektion. — Riess, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1881. — Riffel, Journ. of pathol. and bacteriol. 1910. Eisen. — Riggs, Journ. of the Americ. med. assoc. 1913. Nervensystem. — Rinck, Inaug.-Diss. Jena 1903. — Rindfleisch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**; Arch. f. mikr. Anat. **17**. 1880. — Riva, Ann. di obstetr. e ginecol. 1901. — Robert, Inaug.-Diss. Lyon 1906—07. Gravidität. — Robertson, Arch. of internal med. **16**. 1915. Milzexstirpation. — Roessingh, Kongr. Zentralbl. **21**, 93. — Roger, Province méd. 1912, S. 54. Gravidität. — Roger usw., Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1913, S. 23. Hämolysine, aplast. Anämie. — Roland, Poitou Médical. 1. VIII. 1906. Gravidität. — Rösebeck, Inaug.-Diss. Göttingen 1894. Rückenmark. — Rosenheim, Zeitschr. f. klin. Med. **17**. Blutungen. — Rosenqvist, Zeitschr. f. klin. Med. **49**. 1903. Stoffwechsel. — Roth, Med. Klin. **44**. 1910. Lues; Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 266. 1914. Pathogenese. — Rudolf and Cole, Americ. Journ. 1910 (?). — Rumpf, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 18. — Runeberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **28** u. **41**. Botriozephalus. — Sabrazès, Fol. haematol. 1905, S. 330; **4**. Suppl., S. 264. b. Lues. — Sachs, Zeitschr. f. Geburtshilfe **64**. Transfusion; Med. Klin. 1918, Nr. 11. Gravidität. — Sackheim, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 548. Viele Askariden; Fol. haematol. **27**, 264, 1922 (Glossites). — Saenger, Inaug.-Diss. Greifswald 1901. — Sahli, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1894. — Sajons, New York. med. Journ. 1917, S. 423. Therapie. — Sandberg, Inaug.-Diss. Zürich 1905. Puerp. — Sandoz, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1887 Nr. 17. — Saneyoshi, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**. 1913. Arsenwirkung. — Sasaki, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **96**. 1884. Darm. — Sauvage et Vincent, Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynérol. de Paris 10. III. 1913. Gravidität + Lues. — Schablin, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 621. Trichozephalus. — Schapiro, Zeitschr. f. klin. Med. 1888, Nr. 13. Botriozephalus. — Schatiloff, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1164. Histiologie. — Schauman, Botrioceph. Anaemie Monogr. Berlin 1894; Volkm. klin. Vortr. 1900, N. F., Nr. 287; Kongr. inn. Med. 1910; Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 26; 1912 S. 1228. Glossitis Frühfall; Finska Handlingar 1917, S. 149; 1918, S. 528. Familiäres Vorkommen 1919, S. 796 (innere Sekretion); Zeitschr. f. angew. Anat. **6**, 258. 1920. Konstitution inn. Sekretion. — Schauman u. Tallqvist, Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 20. Botriozephalus. — Scheby-Busch, Dtsch. Arch. f.

klin. Med. 17 (ältere Lit.!). — Scheel, Zeitschr. f. klin. Med. 74. 1911. Kongr.-Zentralbl. 13. S. 564. Transfusion. — Scheveler, Inaug.-Diss. Nancy 1913, Nr. 1018. Gravid. p. Anämie. — Schilling, in Mense, Tropenkrankh.; Arch. f. Schiffs-Tropen-Hyg. 16. 1912; Fol. haematol. A. 13, 492. 1912. Apl. Anämie. Sprue. — Schindler, Inaug.-Diss. Bern 1904. — Schläpfer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 100. Darm. Lipoidsubstanz. — Schleip, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 91. — A. Schmidt, Americ. Journ. 1914, S. 313. Darmaffektion. — Schneider, Journ. of the Americ. med. assoc. 74, 1759. 1920. — Scholz, Med. Klin. 1916, Nr. 11. Blutinjektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 212. Milzexstirpation. — Schreiber, Inaug.-Diss. Zürich 1908. Taenia. — Schröter, Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. 35. Großhirn. — Schubert, Inaug.-Diss. Breslau 1881. — Schucany, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 121. 1916. Pigmentierung. — Schüpbach, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913, S. 1535. Gravidität. — Schwarzkopf, Prag. med. Wochenschr. 1911, Nr. 28. Nephritis. — Schweeger, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 567. Darmulzeration. — Schweer, Inaug.-Diss. Göttingen 1907. Therapie. — Scott, Americ. Journ. 1903. Gravidität. — Seher, Inaug.-Diss Zürich 1907 F.-I. — Seht, Zeitschr. f. Kinderheilk. 18, 15. 1918. 15jähr. Knabe. — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1895, S. 418; 1900, S. 30, 653; Berl. med. Ges. 28. I. 1903; Münch. med. Wochenschr. S. 269, 315; Verein inn. Med. 1904; Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 14; V. B. S. 649; Zeitschr. f. klin. Med. 54. — Seyderhelm, Inaug.-Diss. Straßburg u. Path. Ges. 1914. Bei Pferden?? Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 58, 285. 1914; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 76. 1914, 82; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 126, 95. 1918; Therap. d. Gegenw. 1921, S. 241. — Sicard et Gutmann, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1912, S. 10. Bei Typhus? — Siemerling, Arch. f. d. ges. Psychol. 45. Nervensystem. — Siegl, Therap. Monatshefte 1918. Milzexstirpation. — Signorelli, Rif. med. 1920, S. 624. Gravidität. — Sil, Fol. haematol. 10, 271. Gegen Hunter. — Sinkler and Eshner, Americ. Journ. 1896. — Sisto, Policlinico 1913. L. — Somerville, Kongr.-Zentralbl. 12, 301. 1920. — Solovtzoff, Inaug.-Diss. Genf 1907. — Spengler, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 86. Milzexstirpation. — Spiethoff, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 105, 169. Lichen ruber. — Stadler, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 2. — Stark, Jahrb. f. Kinderheilk. 69. Kind. — Steffen, Jahrb. f. Kinderheilk. 28. 1888. (= Leuk.) — Stejskal, Wien. klin. Wochenschr. 1909. 170. — Stejskal u. Erben, Zeitschr. f. klin. Med. 40. 1900. Stoffwechsel. — Stempelin, Inaug.-Diss. Zürich 1908; Med. Klin. 1908, Nr. 21. Differentialdiagnose u. Kritik. — Stern, Arch. of Diagn. 6, S. 326. Glossitis; Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 30. — Sternberg, Naturf.-Vers. 1906; Patholog. Anatomie. — Steyrer, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1142. Salvarsan. — Stieda, Zentralbl. f. Gynäkol. 1897, Nr. 44. — Stockmann, Brit. med. Journ. 1897. — Stockton, Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, S. 636. 12 J. Remission. — Stone, Journ. of the Americ. med. assoc. 1908, S. 1245; Ohio State med. Journ. 1907. — Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 10; 1902, Nr. 34; Zeitschr. f. klin. Med. 41. 1900; 1906, S. 360. — Strauß u. Rohnstein, S. 295. — Stricker, Charité-Annalen 2. 1875. — Strümpell, Arch. f. Heilk. 17. 1876; 18. 1877. — Sudarsky, Inaug.-Diss. Berlin 1912. Nervensystem. — Suffil et Ferrand, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1907, S. 63. Ikterus. — Syllaba, S. 38; A. gén. méd. 1904. — Tallay, Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. — Tallqvist, Zeitschr. f. klin. Med. 61. — Talma, Med. Klin. 1909, Nr. 35. — Theodor, Arch. f. Kinderheilk. 28. 1900. — van Thienen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 131, 113. 1920. Bilirubin stets hoch, Katalase. — Thode, Inaug.-Diss. Kiel 1915. Psych. Störungen. — Thompson, Med. News 1905. Botriozephalus. — Tièche, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1911. — v. Torday, Fol. haematol. 9, 188. — Tornell, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1790. — Türk, Lehrbuch 1912; Dtsch. med. Wochenschrift 1914, S. 371. Pathogenese bes. Rolle der Milz. — Vaquez et Aubertin, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 18. III. 1904; Fol. haematol. 1904, S. 584. — Vaquez et Esmein, Bull. de la soc. de l'internat des hôp. de Paris 1906 (?). — Vaquez et Laubry, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 13. VII. 1906. — Vetlesen, Fol. haematol. 9, 261. Glyzerintherapie. — Vogel and Mc Curdy, Kongr.-Zentralbl. 9, 645. Transfusion. — Waag, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 677. — Wallgren, Finska Handlingar 1919. — Walter, Med. Klin. 1911, Nr. 19. Blutinjektion. — Walterhöfer u. Schramm, Arch. f. klin. Chirurg. 118, 794. 1921. — Weber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 97. Transfusion; Med. Klin. 1921, S. 253. Elektroferroltherapie. — Wechsler, Inaug.-Diss. Würzburg 1918. Spinalaffektion. — Mac Weeney, Journ. of pathol. a. bacteriol. 14. — Weichsel, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1143, 1663. Lues. — Weigert, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 79, 391. 1880. — Weigl, Inaug.-Diss. München 1893. — Weinberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 126, 447. 1918. Achylierolle; Zeitschr. f. klin. Med. 85. 1918. Karzinomfrage.; Zeitschr. f. angew. Anat. 6, 289. 1920. — Westenrijk, Fol. haematol. 12, 117. 1911. Apl. Anämie. — Whipham and Leatham, Lancet 11. VIII. 1906. — White, Brit. med. Journ. 11. VI. 1910. Spinalaffektion. — Wichern, Münch.

med. Wochenschr. 1911, S. 2307. Rindenblindheit. — Widal et Weissenbach, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913, S. 250. Hämolysine. — Williamson, Kongr.-Zentralbl. **14**, 198. Remission von 5 Jahren. — Wilson, Penna med. Journ. 1907. Ikterus; Journ. of the Americ. med. assoc. 1912, S. 767. Rückenmark. — Wiltschur, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 30. — Wirth, Monatshefte f. prakt. Tierheilk. **29**, 97. 1918. Infekt. Anämie der Pferde. — Wolff, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 643. Gravidität. — Wynhausen, Inaug.-Diss. Amsterdam 1907. — Wyssozky, Fol. haematol. **4**, 230. Suppl. — Zabel, Klin. therap. Wochenschr. 1913, Nr. 18. Glossitis. — Zadek, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 53. P. Anämie u. Ca.; (unklare weite Begriffsfassung); Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 960 Schädeltrauma als Ursache? Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1133. Therapie; Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1213. Frühstadien; für Hämolysetheorie; Therap. d. Gegenw. 1921, S. 291; Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1346. Remissionsstadien. — Zenker, Berl. klin. Wochenschr. 1874; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **13**. 1874. — Zeri, Policlinico **12**. 1905. — Zibell, Inaug.-Diss. Greifswald 1898. — Ziegler, Med. Klin. 1908, Nr. 19; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. Bes. Histologie u. allg. Fragen. — Zimmermann, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 577. Glossitis.

Hämolytische Anämien und hämolytischer Ikterus.

Abbildung Tafel XXIII.

Wir kennen heute nach umfangreichen Forschungen der letzten Jahre das wohlumschriebene Krankheitsbild der hämolytischen Anämie.

I. Die konstitutionelle, hereditäre, hämolytische Anämie.

Nach 27 eigenen Beobachtungen hereditär hämolytischer Anämie mit 13 Milzexstirpationen.

Bei diesen Kranken liegt eine *besondere Art von roten Blutkörperchen* (Naegeli vor, wobei in ganz ausgesprochener Weise das Gen für solche Blutzellen vererbt wird. Da Zwischenformen zwischen den normalen R. und den hier vorliegenden nicht vorkommen, so muß es sich um eine Mutation, um eine andere Art Menschen mit anders als normal beschaffenen R. handeln. Eine Mutation tritt aus innerer Ursache auf, und zwar plötzlich, und erweist sich vererbbar. So finden die nicht familiären Fälle ihre Erklärung durch Neuentstehung der Mutation.

Auch Meulengracht vertritt meine Erklärung als spontane Mutation. Er bewies durch sorgfältige Ahnentafeln, daß die Vererbung immer nur durch erkrankte Familienglieder erfolgt und in der Nachkommenschaft der gesund Gebliebenen keine hämolytische Anämie mehr entsteht. In der Familie wird durchschnittlich die Hälfte der Kinder affiziert.

Morphologisch verrät sich diese andere Art roter Blutzellen durch eine *abnorme Kleinheit im Ausstrichpräparat*, wie die Abbildung in sehr charakteristischer Weise zeigt. Trotzdem erweist sich aber der Färbewert der einzelnen Zellen als normal oder sogar meist als übernormal (1,2—1,3; unser Durchschnitt aus allen Beobachtungen ist 1,1). Da es aber nur eine Art Hämoglobin gibt und nach unseren Untersuchungen (Alder) auf ein bestimmtes Volumen nie eine größere Hb-Füllung als die normale kommen kann, so muß deshalb das *Zellvolumen* dieser Körperchen trotz des kleinen Durchmessers ein *größeres als der Norm* entsprechend sein. In der Tat konnte denn auch Alder bei unseren Prüfungen nachweisen, daß diese scheinbar sehr kleinen Zellen ein dem Färbeindex entsprechend größeres Zellvolumen aufweisen (s. S. 69). Daraus folgt zwingend, daß die Blutkörperchen in ihrem Dickendurchmesser vergrößert, also der Kugelform genähert sind. Wir können daher sagen, daß der *ganze Zellbau dieser Erythrozyten* der hereditären hämolytischen Anämie ein *grundsätzlich verschiedener* ist (Naegeli).

In eigenen Beobachtungen betragen trotz stärkster Mikrozytose die Volumenwerte für 1 rotes Blutkörperchen (normal 88 μ^3) durchschnittlich 100 μ^3 (102, 90, 105, 110, 104, 98, 102, 92, 103, 109—115, 100—110.

In völliger Übereinstimmung zu meiner Ansicht des trotz der Mikrozytose nicht verminderten R.-Volumens sind dann auch Eiweißgehalt und Trockensubstanz der Erythrozyten von Rosenthal, wie auch von Bürger und Beumer normal gefunden worden.

Das zweite charakteristische Zeichen dieser Blutzellen hat Chauffard entdeckt, die *abnorme Widerstandslosigkeit* gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung. Physiologische Kochsalzlösung (0,92%) läßt alle roten Blutzellen unverändert; wird aber die Lösung verdünnt, so sieht man normalerweise von 0,48—0,42% an einen Teil der R. sich lösen, so daß die Flüssigkeit den Hb.-Farbenton annimmt. Ein Teil der normalen R. widersteht aber auch bei 0,40 proz. Lösung, und erst bei 0,28—0,30% tritt Totalhämolyse (untere Resistenzgrenze) auf. Bei hereditär hämolytischer Anämie aber kann schon 0,70—0,60 proz. NaCl-Lösung rote Blutkörperchen zerstören. Die *obere* Resistenzgrenze ist also beträchtlich nach oben verschoben; aber auch die *untere* Grenze liegt höher, indem schon bei 0,40—0,44% jedes Blutkörperchen zerstört ist.

Es gibt indessen Erkrankungen ohne verminderte osmotische Resistenz. Beckmann hat aber gezeigt, daß auf besondere Provokation (Massage, Bestrahlung, Duschen der Milz) die verminderte osmotische Resistenz doch gefunden werden kann (s. auch S. 64 und 341) und die Beobachtung, in der die verminderte Resistenz nur bei der im Hochgebirge eingetretenen Regeneration, dann aber sehr ausgesprochen zustande gekommen ist.

Chemische Veränderungen im Bau der Erythrozyten, als Abnahme des Lipoidphosphors bis 50% hat zwar Rosenthal auffinden können, aber keine spezifischen, da nach der Splenektomie die chemischen Zusammensetzung normal geworden ist; dagegen fand er Veränderungen im physikalischen Bau der Zellen, als Verschiebungen im System der hydrophilen Kolloide und in der Binnensalzstruktur.

Durch die geschilderten beiden Tatsachen des abnorm kleinen, aber doch durch Dickenzunahme vergrößerten und dabei völlig veränderten Zellbaues und durch die abnorm geringe Widerstandsfähigkeit gegen Hämolyse sind die *Zellen in ihrer abnormen Konstitution* charakterisiert.

Es kommt jetzt zu dem konstitutionellen Faktor noch ein zweites Moment hinzu, und das ist der *Einfluß der Milz,* mit ihrem Bestreben, funktionsuntüchtige Zellen zu zerstören.

Erwiesen ist dieser Faktor durch die so häufig vorhandene R.-Zerstörung, die eine große Menge von Gallenfarbstoffderivaten im Blut, Urin und Stuhl zeigt und zu einer meist starken Anämie führt. Dieser Anämie arbeitet zwar das Knochenmark fast immer in energischer Weise entgegen, so daß wir alle Zeichen der Knochenmarkshyperaktivität erkennen, namentlich viel vital granulierte und polychromatische R., dann oft auch Normoblasten, aber meist relativ wenig basophil punktierte R.

Manche Autoren nehmen eine abnorm starke Tätigkeit der Milzfunktion, eine *Hypersplenie,* an. Dafür fehlen aber Beweise und kommt man zur Erklärung mit der normalen Funktion aus. Bedenkt man den veränderten Bau der R. und ihre verminderte Widerstandskraft, so kann man sich gut vorstellen, daß beim Hinzutreten weiterer, die R. schädigenden Faktoren der Untergang ein abnorm großer wird. Ist einmal eine Anämie entstanden, so wird fraglos das Knochenmark, wie immer bei Anämien, minderwertige Elemente ausbilden, die bei schon bestehender Abnormität jetzt erst recht leicht zerstört werden.

So kann man die lange Dauer einer einmal entstandenen Anämie, den chronischen Milztumor und den gelegentlich doch auffällig starken Arsenerfolg verstehen.

Den klarsten Beweis des Einflusses der Milz erbringen die Milzexstirpationen, nach denen die R.-Zerstörung und Anämie meist sofort verschwindet, ohne daß im Bau und in der Resistenzfähigkeit der Blutkörperchen etwas wesentliches geändert wäre.

Das Vorkommen von familiärem Ikterus hat zuerst 1900 Minkowski beschrieben und dabei sehr oft große Milz festgestellt. Die späteren Untersuchungen ergaben dann, daß es sich um die hier beschriebene familiäre hereditär-hämolytische Anämie gehandelt hat.

Es gibt Fälle, in denen die Resistenzabnahme zeitweise nicht besteht. Ich fand bei sicher familiärer Erkrankung das charakteristische Bild der hämolytischen Anämie; doch war nur der Bau der Zellen verändert, nicht die Hämolyse gesteigert, trotz Ikterusanfälle, dauernder Anämie, großer Milz und gallenfarbstoffderivatenreichem Blut und hochgradigster Mikrozytose. Später indessen konnte Frenkel-Tissot zu einer Zeit lebhafter R. Zunahme (1 000 000) unter dem Einfluß des Hochgebirges beim gleichen Patienten statt der osmotischen Hämolyse bei 0,42 (Beginn) und 0,34 untere Grenze ein Hinaufreichen beider Werte auf 0,72 und 0,40 nachweisen.

Außer diesem zweifellosen Fall von hereditär hämolytischer Anämie habe ich 26 andere mit stets vorhandener Resistenzabnahme der R. gesehen.

Selbst in der gleichen Familie kann man die drei Formen sehen, in denen sich die Krankheit klinisch äußert:

1. *Chronische Anämie*, anfallsweise stärker, fast immer gelegentliche oder dauernde, leichte Gelbsucht; die Anämie dauert Jahrzehnte.

2. *Der Ikterus* beherrscht das Bild fast vollständig; zur Anämie kommt es nicht oder kaum, weil die Reaktionserscheinungen des Knochenmarkes den Bluttuntergang kompensieren (kompensierte Anämie).

3. *Splenomegalische* Formen, bei denen zeitweise und oft für sehr lange Zeit der Milztumor das einzige grob-klinische Zeichen ist.

Sehr häufig trifft man aber bei dem gleichen Patienten alle drei Erscheinungen vereinigt über viele Jahre. Dann treten oft von Zeit zu Zeit Ikterusanfälle, d. h. Zeiten stärkerer R.-Zerstörung, meist auf äußere Veranlassungen auf, die sofort die Milz anschwellen lassen und zur Verschärfung der Anämie führen. Solche Anfälle können recht schmerzhaft sein, so daß sie früher allgemein und häufig auch heute noch für Gallensteinkoliken gehalten werden, während die große Milz vielfach den Gedanken an Bantische Krankheit weckt.

Einer meiner Patienten hatte mehr als zehn der berühmtesten Ärzte von Europa und Amerika aufgesucht, und alle hatten Gallensteinleiden angenommen. Vor der Probelaparatomie hatte ich mich auf Grund der vorliegenden starken Anämie (gewöhnlicher Gallensteinikterus erhöht die Resistenz der R. und macht keine Anämie) und des besonderen Blutbildes gegen Gallensteine ausgesprochen. Die R.-Resistenzabnahme war damals noch nicht bekannt gewesen. Der Chirurg fand dicke, zähflüssige Galle, aber nirgends Steine. Später erwies sich die Hämolyse als bedeutend erhöht.

Der Ikterus dieser Patienten hat die Eigentümlichkeit, daß er zu Fieber, Mattigkeit, Herzklopfen, Schmerzen und Milzvergrößerung, aber auch bei großer Stärke nie zu Pruritus und Pulsverlangsamung oder Auftreten von Gallensäuren (Haysche Probe stets negativ) führt. Doch habe ich in letzterer Zeit eine Patientin mit langdauernder starker Gallensäureausscheidung gesehen, ohne daß jemals Bilirubin im Urin hätte gefunden werden können.

Es ist nicht nötig, daß heftige Anfälle auftreten. Manche Patienten haben jahrelang fast keine Schmerzen und sind doch immer mehr oder weniger gelb. Sie sind mehr gelb als krank: Chauffard. Andere Patienten, wie der Vater der Kranken, deren Blutbild in der 3. Aufl. wiedergegeben ist, gehen jahrelang ohne besonderen Erfolg nach Karlsbad, gewöhnen sich aber an die Sache. Anämie und Ikterus werden allmählich geringer, und so ist dieser Mann 70 Jahre

alt geworden, ohne in den letzten Jahren noch viel Beschwerden zu verspüren. Gelegentlich kann die Anämie aber doch recht hochgradig und gefährlich werden, so daß das Hinzutreten von anderen Krankheiten den Tod herbeiführt.

Die hochgradigsten Fälle geben folgende Befunde:

Renaux nach akutem Schub R. 2,76, Hb. 48—50, L. 12—18 000, viel kernhaltige R., viel vital granuläre R. R. bald wieder 4,1—4,2.

Surmont, R. 1,364, Hb. 14, F.-I. 0,5, L. 4700, N. 53, Eos. 0, Ma. 0.

Micheli, R. 0,75, Hb. 10, F.-I. 0,66, L. 3000, Normoblasten.

Werte von 1,0—1,5 Mill. R. verzeichnen auch Krannhals, Benjamin, Kahn, Kleinschmidt u. a.

Ob jedoch die Krankheit an sich zum Tode führen kann, ist mir noch zweifelhaft. Solche Fälle kämen jedenfalls nur höchst selten vor.

Man hat indessen gesehen, daß Neugeborene rasch an Ikterus sterben (Roth), und eine Beobachtung von Vollenweider berichtet über 4 Todesfälle der neugeborenen Kinder einer Familie. Kongenitale Leukämie hat dabei sicher nicht vorgelegen; dagegen spricht schon der Ikterus aller Gestorbenen.

Klinischer Befund: Die Patienten fallen fast immer sofort durch ihren ikterischen oder subikterischen Farbenton auf und ertragen ihr Leiden meist ohne nennenswerte Beschwerden, abgesehen von den geschilderten hämolytischen Anfällen. Sie zeigen nie Kratzeffekte auf der Haut, haben keinen Juckreiz, normalen Puls, stark gefärbte Stühle, meist sofort fühlbare große Milz. Indessen ist der Milzbefund in einzelnen Fällen ein sehr wechselnder. Die Ernährung der Kranken hat in der Regel nicht gelitten und manche zeigen direkt Fettsucht. Der Urin ist dunkel und fast immer außerordentlich reich an Urobilinkörpern. Gallenfarbstoff habe ich selbst nie gefunden. Schwangerschaft, Erkältung, gemütliche Depressionen, stärkere Anstrengungen können Anfälle auslösen oder den Ikterus und die Anämie steigern.

Blutbefunde: Zu den wichtigsten Befunden gehört die oben besprochene verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber NaCl-Lösung. Der Grad der Isotoniestörung ist in den einzelnen Beobachtungen ein verschiedener, mitunter ist er nicht hochgradig. Beobachtungen ohne Resistenzabnahme bedürfen heute scharfer Kritik und vielfacher Prüfung.

Der Fall von Lommel ohne Resistenzveränderung gehört nicht zur hämolytischen Anämie. Bei Albu und Hirschfeld war in der Beobachtung 2 die Resistenz nur einmal vermindert. Zeitweise negativ war die osmotische Resistenzabnahme bei eigener Beobachtung (S. 341) und bei Beckmann.

Manche als negative Befunde geschilderte Fälle gehören zur erworbenen hämolytischen Anämie, wo die Proben sehr häufig negativ ausfallen.

Nach der Entfernung der Milz ist in der Regel die Resistenz unverändert, gelegentlich aber etwas gebessert (Bittorf, eigene Beobachtungen, Rosenthal). Die Saponinresistenz fanden Roth und andere normal.

Um so wertvoller ist der Nachweis einer veränderten Beschaffenheit der R., die immer im Blutausstrichpräparat klein erscheinen. Wenn daneben größere, fast immer deutlich polychromatische R. vorkommen, so sind dies stets Anzeichen der Blutregeneration. Am deutlichsten verrät sich diese übermäßige Knochenmarkstätigkeit durch die gleichzeitig vorhandene Basophilie dieser größeren Zellen, dann vor allem durch die vitale Granulierung. Auch Jollykörper sind keine Seltenheit.

Häufig kann man 20—30% aller *Zellen* als *vital granuläre* nachweisen. Man hat darin ein wichtiges weiteres Kriterium der Krankheit sehen wollen; das ist aber unrichtig, weil es nur die an sich uncharakteristische Erscheinung des Auftretens junger Zellen ist. Dagegen muß zugegeben werden, daß es kaum eine andere Anämie gibt, bei der dauernd so hohe Prozentsätze vital granulärer Zellen auftreten.

Der Färbeindex ist normal oder leicht erhöht; letzteres scheint die Regel. Dasselbe geben Albu und Hirschfeld an. Kleine Abnahmen sind wohl sicher auf temporöse Erschöpfung des Knochenmarks zu beziehen.

Der Beweis meiner Auffassung des abnormen Baues der roten Blutzellen liegt in der Tatsache, daß mit Verschwinden der Anämie nach Milzexstirpation die Zellen trotzdem klein und kuglig bleiben, der F.-I. deutlich abnorm hoch ist und das Volumen ebenfalls zu hoch gefunden wird. Es fehlt aber jede Andeutung des Auftretens von Megalozyten, nur polychromatische Makrozyten kommen vor. Ich halte daher die Annahme französischer Autoren, daß aus der Krankheit schließlich das Bild der perniziösen Anämie entstehen könne (Charlier), oder daß die perniziöse Anämie in anderen Fällen nur das Endstadium der hereditären hämolytischen sei, für einen grundsätzlichen Irrtum.

Das Blut der Krankheit unterscheidet sich in zahlreichen Einzelheiten scharf von dem Bilde der Biermer-Ehrlichschen Krankheit. Auch in den Beobachtungen von Albu und Hirschfeld sehe ich keinerlei genügende Beweise für das Vorliegen echter perniziöser Anämie. Insbesondere ist das weiße Blutbild stets ganz abweichend.

Die weißen Blutzellen sind im allgemeinen normal oder deutlich vermehrt, sehr oft ca. 10 000—14 000, letzteres besonders zur Zeit der Anfälle, aber selbst ohne Anfälle. Dabei findet man als Zeichen der starken Knochenmarksinanspruchnahme öfters einige Myelozyten oder Metamyelozyten. Die N. sind fast immer relativ und ansehnlich absolut vermehrt. In zahlreichen Untersuchungen habe ich bedeutende Mastzellenzunahme (bis 2%) festgestellt, als sichere Hyperfunktion des Knochenmarkes. Erythrophagie konnte ich im strömenden Blute nie entdecken und in der Milz auch nur als ganz seltenes Vorkommnis. Hypersegmentation der Kerne an den N. habe ich nie gesehen, aber auch nicht das Gegenteil. Monoz. sind meist recht zahlreich (bis 11%); zeitweise besteht Lymphozytose.

Die Blutplättchen sind immer reichlich aber doch in Normalzahl vorhanden. Dadurch entsteht ein Unterschied gegenüber manchen anderen Anämien, ganz speziell auch gegenüber der perniziösen Anämie.

Das *Serum* fällt durch *dunkel goldgelb-gelbbräunliche Farbe* auf. Es enthält Gallenfarbstoffe oder deren Derivate in großer Reichlichkeit. Auch andere Farbentöne werden beschrieben, z. B. grünliche Farbe, die ich selbst aber nicht gesehen habe. Hb. findet sich nie im Serum. Französische Autoren wollen Hämolysine oder Autolysine nachgewiesen haben. Sabrazès, Roth u. a. widersprechen dieser Auffassung.

Die verminderte osmotische Resistenz kommt auch den gewaschenen R. zu, und zwar in ganz analoger Weise, so daß ein schädlicher Einfluß von Plasma und Serum ausgeschlossen ist.

Das Waschen der Erythrozyten s. S. 62.

Den Bilirubingehalt des Serums bestimmt man jetzt nach den Methoden von Hijmens van dem Bergh oder Meulengracht oder am besten nach Herzfeld und bekommt bedeutend erhöhte Werte, oft 4—5fach gesteigert. Stets erhält man die indirekte Reaktion der Diazoreaktion.

Gestützt auf eine starke Bilirubinvermehrung im Serum führte Kaznelson eine Beobachtung bei einem Mann, der wie seine zwei Brüder immer gelbe Hautfarbe gezeigt hat, auch auf hämolytische Anämie zurück, obwohl Leber und Milz nicht groß waren und auch andere Zeichen fehlten. (Hb. 95%, Plättchen normal, Resistenz 0,32—0,46, also normal. Urobilin im Stuhl nicht vermehrt, aber im Urin. Die Hijmanssche Probe sprach für anhepatischen Ikterus.

Auch in einer Beobachtung von Rosenthal wies die gesunde Mutter auffällige Hyperbilirubinämie auf.

Im Milzvenenblut hat Hijmans van dem Bergh einen stärkeren Gehalt von Gallenfarbstoffen getroffen als im übrigen venösen und im arteriellen Blut,

und diesen Befund konnte ich vollständig bestätigen, ebenso Kaznelson bei typischer hämolytischer Anämie, nicht dagegen Rosenthal. Es ist natürlich gut möglich, daß Verschiedenheiten nur zeitweise auftreten.

Die Milz ist sehr blutreich, groß und weich, zeigt keine Bindegewebszunahme und enthält in eigenen Beobachtungen nur minimale Eisenspuren in Monoz. und Sinusendothelien, zeigt also ganz und gar nicht das Bild, das man theoretisch konstruiert. Auch M. B. Schmidt hat nichts Abnormes und meist sogar abnorm wenig Eisen entdeckt. Sisto traf in der Leber sehr wechselnde Befunde: dreimal kein Eisen, einmal reichlich. Myeloische Metaplasie war in eigenen Beobachtungen nur einmal vorhanden.

Auch in der Leber konnte ich (bei Exzision von kleinen Leberstücken bei der Operation) meist kein Eisen finden, einmal aber reichlich bei Fehlen in der Milz. Die Milz ist in ihrer Pulpa strotzend gefüllt von Blut. Auf Milzabstrichen finde ich viele *L*., eine gegenüber dem Blut leicht vermehrte Zahl von Monoz., nicht wenige Plasmazellen, aber meist keine Myelozyten. Nur ein einziges Mal habe ich und auch nur in einem einzigen Exemplar, einen Makrophagen mit einem eingeschlossenen R. gefunden. Mehrfach sah ich die Sinusendothelien sehr zahlreich und traf in ihnen feine Eisenkörnchen (s. S. 235).

Differentialdiagnose: Manche Autoren erklären die Abgrenzung gegenüber perniziöser Anämie für recht schwierig (Hirschfeld). Das kann ich nicht zugeben. Wenn man das weiße und rote Blutbild genügend genau untersucht, wie es oben bei beiden Krankheiten eingehend geschildert worden ist, so muß die Unterscheidung stets möglich sein, selbst ohne Zuhilfenahme der Hämolyse und der physikalischen Untersuchungsmethoden. Fraglos sind bisher viele hämolytische Milzen als Bantische Krankheit angesehen und operiert worden.

Prognose: Die Prognose des Leidens ist keine schlechte. Trotz vieler Anfälle und erheblicher Anämie können die Leute, wie ich gesehen habe, 70 Jahre erreichen. Heute ist durch den glänzenden Einfluß der Operation die Prognose eine ganz besonders günstige geworden.

Die Milzexstirpation ist heute die allseits angepriesene, fast immer glänzend wirkende *Therapie*. Schon einen Tag nach der Operation habe ich eine Zunahme des Hb. und der R. getroffen, die in rascher Folge zu normalen und übernormalen Werten führte. Schon mit dem Operationstag kann die abnorme Serumfarbe und der Urobilinogengehalt des Urins verschwinden; aber einzelne Fälle zeigen zuerst eine noch stärkere Gelbfärbung, die aber nach ca. 8 Tagen abklingt. Analog verhält sich die Benzaldehydprobe.

Folgende Kurve ergibt den Verlauf einer hämolytischen Anämie mit folgender Milzexstirpation (eigene Beobachtung, Fall Oelhafen):

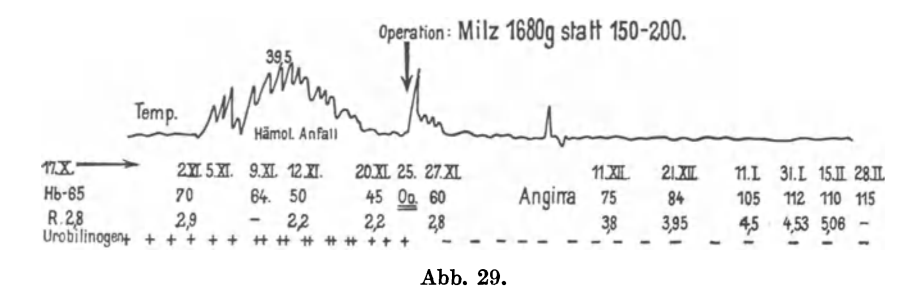


Abb. 29.

Das schließliche Resultat scheint in allen Fällen der Milzexstirpation (so in den eigenen) das völlige Schwinden der Anämie und der Gelbsucht zu sein,

so daß die Heilung der Kranken ungeheures Aufsehen erregt, weil man die Patienten von früher gar nicht mehr erkennt.

Einer unserer Patienten zeigte aber 3 Monate nach Milzexstirpation wieder deutlich gelbliche Hautfarbe, bei Hb. 112, negative Benzaldehydprobe, aber wieder ziemlich stark gelblich ikterisches Serum. Hier ist wohl der reticulo-endotheliale Apparat in anderen Organen als der Milz wieder stärker in Funktion getreten.

Ceconi behauptet, der Ikterus verschwinde nach der Operation oft nur vorübergehend. Auch Rosenthal verzeichnet $4^1/_2$ Monate nach der Operation wieder Ansteigen der Bilirubinwerte, und Lepehne sah 3 Wochen nach der Operation fast wieder den alten Bilirubinspiegel. Ebenso wurde ein Patient von Wideroe zeitweise wieder gelb und das Blutserum ikterisch.

Nach der Milzexstirpation zeigen sich alle S. 236 geschilderten Blutveränderungen.

Bei stark intermittierend verlaufenen Fällen habe ich auch von Arsenanwendung sehr starke Besserung der Anämie und bedeutenden Gewichtsanstieg gesehen.

Chauffard hält Tuberkulose und Lues für erwiesene Ursachen der familiären hämolyt. Anämie, weil er auch durch Tuberkulin und Salvarsan den Ikterus gesteigert fand. Davon kann selbstverständlich keine Rede sein, weil die Ursache eine konstitutionelle ist, und wir haben oben schon darauf hingewiesen, wie durch alle möglichen Schädlichkeiten eine Verschlimmerung und Ikterus eintreten kann.

II. Es gibt eine ganze Reihe von erworbenen hämolytischen Anämien, bei denen gelegentlich die R.-Resistenz auch vermindert sein kann, jedoch selten und wohl nicht in besonders auffälliger Weise. Meist sind es aber klinische Gründe und nicht die Abnahme der R.-Resistenz, die solche Beobachtungen als hämolytische Anämie erklären läßt, so daß hier *nicht eine Krankheit* vorliegt wie bei der konstitutionellen Form, sondern *nur ein klinisch wichtiges Symptom.* Gemeinsam ist der Krankheit hämolytische hereditäre Anämie und dem klinischen Symptom der erworbenen hämolytischen Anämie wohl einzig und allein die Tatsache, daß der reticulo-endotheliale Apparat bei beiden eine starke R.-Zerstörung ausführt und daß daher Milz und Leber stark beteiligt sind und also auch bei der erworbenen hämolytischen Anämie Gelbsucht, Urobilinurie und Milztumoren vorkommen. Hierher zählt der Ikterus der Neugeborenen nach Bezançon, Leuret, Sabrazès; aber einzelne Autoren widersprechen dieser Auffassung (Slingenberg).

Im Verlaufe von posthämorrhagischen Anämien haben Widal und Chauffard erworbene hämolytische Anämien beschrieben, bei Magenkarzinom Charlier. Bei sekundärer Lues und bei Infektionen (Sepsis) und Intoxikationen kommt es nicht selten zu schwerer, dem Wesen nach hämolytischer Anämie. Ich sah dann bei schwerer Anämie mit Ikterus und viel Urobilinkörpern im Harn oft sehr viele Normoblasten im Blute. Hier fehlt der anatomisch abweichende Bau der R.; die veränderte Isotonie ist wechselnd; dagegen wird manchmal Autoagglutination beobachtet. Manche sog. atypische schwere Anämien gehören in diese Gruppe.

Eine höchst eigenartige erworbene hämolytische Anämie sah ich bei einer jungen Frau, die auf Röntgenbestrahlung einiger Drüsen schwersten Ikterus und schwere Anämie bekam, sich davon aber wieder erholt hatte. Als nach einem halben Jahre dieselben Drüsen mit Jodsalbe behandelt wurden, entstand rapid zunehmende Anämie mit hochgradigem Ikterus und Tod nach wenigen Tagen unter großer Atemnot, als Zeichen der inneren Verblutung.

Das Serum dieser Fälle ist direkt gelb oder gelbbraun und kann große Mengen Gallenfarbstoffe enthalten. Daß Zwischenformen zwischen den beiden hämolytischen Anämien bestehen sollen (Chauffard, Pollitzer), halte ich für ganz undenkbar. Diese Annahme entspricht einer rein äußerlichen Betrachtungsweise, die kein Verständnis besitzt für den fundamentalen Unterschied zwischen einer hereditären konstitutionellen Krankheit und einem Symptom,

Daß, wie Eppinger behauptet hatte, zwischen perniziöser Anämie und hämolytischer nur quantitative Differenzen bestehen, ist ein grundsätzlicher Irrtum, der durch den ganz anderen Verlauf nach Milzexstirpation allein schon erwiesen ist. Dazu kommen aber noch viele andere, besonders konstitutionelle Momente, die das Wesen der hämolytischen hereditären Anämie charakterisieren, und die alle der Biermerschen Krankheit abgehen.

Es scheint nach neueren Erfahrungen, die ich gemacht habe, aber auch anscheinend typische Fälle von hämolytischer, *nicht* familiärer oder hereditärer, also doch wohl erworbener Anämie mit leichter Verminderung der osmotischen Resistenz, mit Subikterus, großer Milz, Urobilin im Harn und Mikrozytose zu geben, bei denen die Milz doch nicht der die Hämolyse vorwiegend auslösende Faktor ist, weil die Entfernung keinen nennenswerten Einfluß auf das Krankheitsbild entfaltet. Ähnliches hat Gerhardt beobachtet, mit Verschlechterung der Hämolyse nach der Operation und Wiederauftreten des Ikterus, immerhin aber mit fast völliger Heilung der Anämie, die aber später auch wieder schlimm geworden ist. Ein zweiter Fall blieb völlig ungeheilt. Ich betone aber ganz nachdrücklich, daß in diesen Fällen nie konstitutionelle hämolytische Anämie vorgelegen hat.

Hier ist offenbar der reticulo-endotheliale Apparat in Leber, Netz, Knochenmark imstande, sofort den Milzausfall zu decken.

Literatur über hämolytische Anämie und hämol. Ikterus.

Albu u. Hirschfeld, Arch. f. Verdauungskrankh. **23**. 1917. — Antonelli, Policlinico 1913, S. 97. — Armand-Delille, Sem. méd. 1909, Nr. 7. — Aschenheim, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 24; Fol. haematol. **11**, 1911. — Austin et Pearce, Journ. of exp. Med. **20**. 1914. — Banti, Sperimentale 1913; Sem. méd. 1912, Nr. 23; Sem. méd. 1913; Pathologica 1. X. 1911; Policlinico 1911, S. 467; Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 158. — Bauer, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 435. Kollargol erfolglos. — Beckmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**, 305. 1918. Nie Hämolysine; **130**, 301. 1919. — Benech et Sabrazès, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1909. — Benjamin u. Sluka, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 1056. — Bettmann, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 791. — Biffi, Rif. med. 1915, Nr. 1. — Bittorf, Kongr. inn. Med. 1914. — Box, Fol. haematol. **15**, 208. — Bourges, Kongr.-Zentralbl. **16**, 281. Häm. erw. Ikterus bei Ascaridosis (R. res. abn. d. gewasch. R.). — Bretschneider, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 50? — De Bruin, Kongr.-Zentralbl. **1**, 673. — Brulé, Inaug.-Diss. Paris 1909. Monogr. (Lit.!). — Casoni, Les ictères hémolytiques. Sassari 1910. — Ceconi, Ann. clin. med. 1920, S. 253. — Charlier, Inaug.-Diss. Lyon 1909. Monogr. (Lit.!). — Chauffard, Ann. de méd. 1913, S. 3; 1914, S. 3; Bull. méd. 1912, S. 1159; Sem. méd. 16. I. 1907, S. 25; 1908, Nr. 45 u. 49; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 15. XI. 1907; Journ. des practic. 1907. — Chauffard et Fiessinger, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 8. XI., 29. XI. 1907; Sem. méd. 1907. S. 551. — Chauffard et Troisier, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 16. VII. 1908; 17. II. 1909. — Chauffard, Troisier et Giraud, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 31. V. 1912; Sem. méd. 1909, Nr. 8. — Chevalier et Tourkine, Fol. haematol. A. **19**, 244. — Claus u. Kalberlah, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 1471. — Daumann, Inaug.-Diss. Berlin 1913. — Daumann u. Pappenheim, Lit. S. 268. — Denecke, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1094. — Dubois, Kongr.-Zentralbl. **18**, 393. — Eppinger, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1203; Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1509; Die hepato-lienalen Erkrankungen in Noorden-Pirquet 1920. — Eppinger u. Ranzi, Naturf.-Vers. 1913. — Faber, Fol. haematol. **17**, 216. — Fiessinger, Journ. des practic. 1910. — Fiori, Sperimentale 1913, S. 189. — Fischer, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 173. — Fortunato, Kongr.-Zentralbl. **17**, 353. Häm. Ikterus mit Charakt. d. p. Anämie. — Frangenheim, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1760. — Frenkel-Tissot, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 22. Hochgebirge. — Gaisböck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**. 1913. — Gaucher et Giroux, Bull. de l'acad. de méd. 28. III. 1911. — Gaudry et Brulé, Bull. et mém. de la soc. des méd. des hôp. de Paris 30. VII. 1909. — Gaultier, Lavori e rivista **1**. — Gerhardt, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 55, 463; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. — Gilbert usw., Presse méd. 1914, S. 21. — Gilbert, Castaigne et Lereboulet, Sem. méd. 1900, S 281. — Gilbert,

Lereboulet et Herrscher, Bull. et mén. de la soc. méd. des hôp. de Paris 15. XI. 1907. — Goldschmidt usw., Intern. Med. **16.** 1915. — Gougerot et Salin, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1910, S. 720. — Götzky u. Isaac, Fol. haematol. A. **17.** 129. 1913. — Graf, Zentralbl. f. Chirurg. **130.** — Groß, Med. Klin. 1920, S. 489. — Grote, Zeitschr. f. klin. Med. **86.** — Guillain-Troisier, Paris méd 1911, Nr. 50. — Guizetti, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52,** 15. — Guthrie, Kongr.-Zentralbl. **11,** 414. — Hayem, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 24. I. 1908. — Hertz u. Sterling, Fol. haematol. **14,** 305. — Holland, Zeitschr. f. klin. Med. **87.** 1919. — Huber, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 681. — Hijmans v. d. Bergh u. Snapper, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1109. — Hynek, Fol. haematol. **6,** 309. — Jona, Policlinico 1913. — Kahn, Münch. med. Wochenschr. 1913; Kongr. inn. Med. 1913. — Kaznelson, Wien. Arch. **1, 563.** 1920. — Kirsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 660. — Kleinschmidt, Jahrb. f. Kinderheilk. **81.** 1915; **84.** 1916. — Krannhals, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81.** 1904. — Krumbhaar, Med. rec. 1914, S. 1106. — Krumbhaar u. Musser, Journ. of exp. med. **20.** 1914. — Kumpiess, Zeitschr. f. exp. Med. **3, 441.** 1914. — Labbé et Bith, Kongr.-Zentralbl. **1,** 508. — Lafforgue et Chalier, Progr. méd. 1912, S. 473. Erw. Ikterus häm. — Langmead, Kongr.-Zentralbl. 10, 29. — Laukhout, Fol. haematol. **15,** 286. — Lenaz, Policlinico 1920. Erw. häm. Anämie. — Lepehne, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135,** 79. 1921. — Leuret, Thèse, Bordeaux 1904; Soc. méd. Bordeaux 13. III. 1908; Fol. haematol. **5,** 86. — Leuret et Fauvenet, Gaz. hebd. Bordeaux 1911. — Lewin, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 228; Reichsmed. Anz. 1920, Nr. 8. — Lichtwitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106,** 545. 1912. — Lindblom, Hygiea 1914. — Lommel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109,** 174. 1913. — Lüdke, Kongr. inn. Med. 1914; Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1098. Lysine. — Macaigne et Vallery-Radot, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1911. — Macintosh, Falconer and Anderson, Edinburgh med. Journ. 1911. — Mac Kelvy and Rosenbloom, Arch. of internal med. **15.** 1915. — McVey, Med. rec. **97,** 864. 1920. — Maliwa, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 154; Med. Klin. 1913, S. 297. Içterus neon. — Massaglia e Tarabani, Gazz. d. osp. e d. clin. 1908; Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1910, S. 236. — Meulengracht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136,** 33. 1921. Vererbung. Der chronische hereditäre hämolytische Ikterus. Leipzig 1922. — Micheli, Fol. haematol. **10,** 192; Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 1269; Presse méd. 1911. — Moffit, Boston med. a. surg. Journ. 1914. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38; 1913, Nr. 15 u. 45. — Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88.** 1907; Abh. Verdauungskrankh. **7.** 1921. — Minkowski, Kongr. inn. Med. 1900. — Moeller, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 36. — Naunyn, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31.** — Neuda, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1483. — Oelhafen, Württ. Korrespbl. 1915, S. 197. — Oettinger, Bonvoisin et Fiessinger, Sem .méd. 1908, Nr. 42. — Paris et Giroux, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1910, S. 668. — Parisot, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1913, S. 277. Radiotherapie. — Parisot et Heully, Sem. méd. 1913. — Parkes-Weber u. Dorner, Fol. haematol. **9,** Heft 3. — Pel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106.** 1912. — Pennato, Rif. med. 1921, S. 459. Typ. hämol. Ikterus. Fibroadenie. — Pick, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 493. — Pollack, Wien. med. Wochenschr. 1908, S. 1489. — Pollitzer, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 952; Wien. Arch. f. inn. Med. **2,** 375. 1921. — Poynton, Lancet 1910. — Poynton and Pedler, Clin. Journ. 1913. — Pribram, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 40. Stauungshämolyse in Milz? — Quadri, Ann. di clin. med. 1913; Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215.** — Raqué, Charlier et Nové-Josserand, Prov. méd. 4. IX. 1909. — Reicher, s. S. **64.** Entstehung hämol. Ikterus aus biliärer Pneumonie. — Renaud, Kongr.-Zentralbl. **14,** 334. — Renaux, Journ. méd. Brüssel 1909, S. 440. — Richards and Johnson, Journ. of the Americ. med. assoc. **41.** 1913. — Roemer, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 501. — Rolleston, Clin. Journ. 1908. — Roque, Rev. méd. Suisse rom. 1914. — Roque, Chalier et Nové-Josserand, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1913, S. 23. — Rosenthal, Fol. haematol. A. **10.** 1910; Kongr. f. inn. Med. 1920; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132,** 129. 1920; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 574. — Rosenthal u. Holzer, Biochem. Zeitschr. **108,** 220. 1920. — Roth, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106,** 137. 1912; Zeitschr. f. klin. Med. **76,** 23. 1912. — Sabrazès et Dubourg, Gaz. hebd. Bordeaux 4. VI. 1911. — Sabrazès et Leuret, Cpt. rend. de la soc. de biol. 14. III. 1908; Fol. haematol. **5,** 710. O. — Sabrazès, Muratet et Mougneau, Gaz. hebd. soc. Bordeaux 1910. — Sauer, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32,** 696. 1920. — Schlecht, Münch. med. Wochenschr. 1913; Kiel 16. I. — Schön, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 909. — Schottmüller, Münch. med. Wochenschrift 1914, Nr. 5. — Schweriner, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 1199. — Sisto, Clin. med. ital. 1914, Nr. 7. — Slingenberg, Fol. haematol. **14,** 100. Icterus neon. — Starkiewicz, Rev. de méd. 1909, S. 61; Fol. haematol. **5,** 340. — Stejskal, Wien. klin.

Wochenschr. 1909, S. 661, 1701. — Stejskal u. Pollitzer, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1908, S. 221. — Stewart, Fol. haematol. 20, 149. — Stienon, Journ. méd. de Bruxelles 1913, S. 505. — Störck, Inaug.-Diss. Greifswald 1919. — Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 50; 1913, Nr. 32. — Strümpell, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 485. — Surmont, Echo méd. du Nord. 23. I. 1910. — Thayer and Morris, Bull. of Johns Hopkins hosp. 22, 85. 1911. — Thormählen, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 30. 1918; Inaug.-Diss. Kiel 1919. Hämatinikterus. — Thursfield, Fol. haematol. 16, 259. — Tixier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 18. I. 1908. — Troisier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 8. V. 1909; 27. V. 1911. — Troisier et Huber, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 16. 1914. — Troisier et Laroche, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1913, S. 583. — Türk, Vorlesungen 1912; Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 371. — Vaquez et Aubertin, Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1908, S. 509. — Vaquez et Giroux, Bull. et mém. de la soc. des hôp. de Paris 7. XI. 1907. — Vollenweider, Inaug.-Diss. Zürich 1914. Familiäre Affektion. — Ward, Brit. Journ. of children dis. 11. 1914. — Waser, Fol. hae atol. 26, 45. 1920; Inaug.-Diss. Zürich. Eigenart. hämol. Anämie bei Hypernephrom. — Weber, Proc. Royal Soc. 6. 1913. — Weber u. Domer, Fol. haematol. A. 9, 518; Lancet 22. I. 191'. — Weill, Arch intern. de physiol. 1912. Liège. — Weill etc., Presse méd. 1912, S. 923. Hämolysine im Serum bei Tuberkulose. — Widal et Abrami, Trib. méd. 9. XI. 1907; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 8. XI. 1907. — Widal et Weissenbach, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1913, S. 162. Hämolysine. — Widal, Abrami et Brulé, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 15., 20., 29. XI. 1907; Presse méd. 7. X. 1907; Arch. des malad. du coeur, des vaisseaux et du sang 1908, S. 193—231. Monogr. — Widal et Philibert, Gaz. des hôp. civ. et milit. 19. IX. 1907. — Wideroë, Kongr. Zentralbl. 20, 224. — Worobjoff, Fol. haematol. 6, 110. — Wynter, Proc. Royal Soc. 6. 1913.

Die Anaemia pseudoleukaemica infantum

(Jaksch-Hayem).

Dem Blutbilde nach einigermaßen ähnlich der perniziösen Anämie steht eine im ersten Kindesalter nicht so seltene Anämie, auf die zuerst Jaksch die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Man trifft auch hier neben vielen Normoblasten großkernige Erythroblasten. Dagegen trennt diese dauernde, starke Erythroblastose und die ansehnliche, oft enorme Leukozytose diese kindliche Affektion von dem Blutbilde der perniziösen Anämie, und auch das klinische ist grundsätzlich verschieden, so daß nur eine *ungewöhnlich hochgradige Reaktion des Knochenmarkes* vorliegt.

Die Mitteilungen Jakschs betonten die hohen L.-Werte und näherten das Leiden, wie aus der Namensbildung hervorgeht, der Leukämie. Leider enthielt die erste Publikation ganz verschiedenartige Fälle, so daß der Begriff der Affektion vielfach unklar blieb, wie denn auch später noch zahlreiche Kinderaffektionen nur wegen des Bestehens einer an sich genügend erklärten Leukozytose fälschlich zu der Jakschschen Krankheit gzzählt worden sind. Es ist das Verdienst Hayems und seines Schülers Luzet, den Begriff umgrenzt zu haben. Sie machten auf die zahlreichen kernhaltigen R. aufmerksam und betonten die Wichtigkeit dieses Nachweises für die Diagnose. Außerdem wies Luzet starke Erythropoëse in Milz und Leber nach. Die Pädiater versuchten vergeblich, zu dem Blutbilde auch ein bestimmtes klinisches Bild hinzuzufügen oder eine bestimmte Ätiologie nachzuweisen. Da dies nicht gelingen wollte, wurde der An. pseudoleukaemica jede Daseinsberechtigung bestritten, so sogar den Blutuntersuchungen im Kindesalter fast jeder Wert abgesprochen.

Die Lösung all dieser Verhältnisse erscheint mir sicher und leicht, wenn man der Auffassung beitritt, daß durch verschiedene Reize dieselben biologischen Reaktionen der blutbildenden Organe wachgerufen werden können. Dann erklärt sich die Entstehung des Blutbildes der An. pseudoleuk. inf. (ziemlich hochgradige Anämie; Leukozytose oft hochgradig, bald $\mathcal{L}$., bald N. dominierend; sehr viele Erythroblasten, darunter Makroblasten, viele Makrozyten) folgendermaßen:

Unter dem Einfluß der verschiedensten Anämie erzeugenden Momente, wie Syphilis, Rachitis, gastrointestinale Störungen, Ernährungsfehler, ent-

stehen im frühen Kindesalter intensive Reizwirkungen auf die blutbildenden Organe, die zu starker erythropoëtischer Funktion (Erythroblastose) und zu intensiver leukopoëtischer Tätigkeit (Leukozytose) führen. Wir wissen durch Reckzeh, daß junge Tiere viel intensiver mit Leukozytose reagieren als ältere. Dabei entstehen neue hämopoëtische Herde in Leber, Milz, Lymphknoten, sofern solche nicht noch aus der Embryonalzeit her fortdauernd bestanden haben. Dadurch werden Milz und Leber große, mächtige Organe.

Gleichzeitig schlägt die Erythropoëse nicht nur in ihrem Sitze, sondern auch in ihrer Gestaltung embryonale Wege ein. Dieser Rückschlag zum spätembryonalen Typus der Blutbildung fällt offenbar deshalb nicht schwer, weil er eben noch der herrschende gewesen ist.

Es stellt demnach die *Anaemia pseudoleukaemica infantum* eine *biologische*, in dieser Weise nur in den ersten Lebensmonaten mögliche, *Variante* einer beliebigen sekundären Anämie dar (Naegeli).

Aus dieser biologischen Auffassung erklärt sich das auffällige Blutbild, die Tatsache, daß dasselbe manchmal wenig ausgesprochen ist, ferner die Erfahrung, daß die allerverschiedensten Momente, nicht bloß Rachitis (Aschenheim, Benjamin) und auch nicht allein Ernährungsschäden, wie ebenso einseitig Kleinschmidt und Czerny behaupten, diese „Krankheit“ erzeugen, sodann das ausschließliche Vorkommen im frühen Kindesalter, endlich die Heilbarkeit vieler Fälle.

Für die Prognose ist selbstverständlich die Grundursache, nicht das Blutbild, maßgebend. Manche Kinder genesen unter Arsen oder Eisen schnell; andere werden schon durch Klimawechsel geheilt; manche sterben, gewöhnlich aber nicht an der Anämie, sondern an interkurrenten Affektionen, besonders Pneumonie.

Im *klinischen Bilde* der kleinen Patienten fällt zunächst die hochgradige gelbliche Blässe auf. Sodann entdeckt man alle Folgen einer schweren Anämie: Ödeme, Herzdilatation, Herz- und Gefäßgeräusche, Schwäche der Patienten; in den vorgeschritteneren Stadien Dyspnöe, hämorrhagische Diathese (Nase, Zahnfleisch, Darm; Hautblutungen). Die Milz ist sofort palpabel, ziemlich derb und kann bedeutende Größe erreichen. Die Leber ist ebenfalls vergrößert, aber weich, der untere Rand scharf und dünn, wie schon Jaksch angibt. Ich konnte ihn sogar im Leben umbiegen. Oft bestehen zeitweise Fieber. Die Lymphknoten können vergrößert sein (in eigener Beobachtung wegen Erythropoëse).

Der *Blutbefund* zeigt, der Blässe entsprechend, die Zahl der R. bedeutend herabgesetzt, meist auf ein und zwei Millionen, und es gehört hochgradige Anämie zum Bilde der Affektion.

Es gibt aber auch viel tiefere R.-Werte. So beobachtete ich über 5 Jahre lang einen Knaben[1]) mit angeborener Anaemia pseudol. inf., der im 6. Lebensjahre gestorben ist und nie über 1,0 R. und 25 Hb. gehabt hat.

Das Hämoglobin ist stark reduziert. Am häufigsten dominiert der normozytische Regenerationstypus, und der Färbeindex ist herabgesetzt bis auf 0,5; in den anderen Fällen überwiegt der spätembryonale Typ, und man findet hohen F.-I.

An den Erythrozyten kann Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, basophile Punktierung, Ringkörperbildung überall gefunden werden. Makrozyten, Mikrozyten sind häufig. Charakteristisch ist die hohe Zahl der Erythroblasten. Normoblasten, Makroblasten und Zwischenformen überschwemmen das Blutbild und zeigen alle Stadien der Polychromasie, der basophilen Punktierung, des Kernzerfalles und der Kernreste. Mitosen sind stets Seltenheiten.

---

[1]) Aufs eingehendste in der Inaug.-Diss. Furrer, Zürich 1907, dargestellt.

Nicht weniger bunt ist das Bild der L. Es besteht ansehnliche Leukozytose, die mit der Verschlimmerung zunimmt, mit Besserung oder Remission aber sich vermindert. Gewöhnlich betragen die absoluten Werte ca. 20 000, gelegentlich aber auch mehr. Es dominieren meistens die N., in anderen zahlreichen Beobachtungen, so in meinen eigenen, aber die kleinen *L.*, Eos. sind öfters spärlich, anderseits aber auch wieder vermehrt gefunden worden. Mitunter sind die Monoz. auffallend zahlreich (Aschenheim und Benjamin bis 22%), wodurch ein starker Unterschied gegenüber perniziöser Anämie sich ausprägt. Myelozyten sind fast immer vorhanden, zumeist in niedrigen, selten in höheren Werten.

Besonders wichtig ist aber die Tatsache, daß monate- und jahrelang der Blutstatus in allen Einzelheiten derselbe ist.

Pathologische Anatomie und Histologie (nach eigenen Untersuchungen).

Es liegen erst wenige genügend sorgfältige Sektionsbefunde vor (Luzet, Lehndorff, Naegeli mit Furrer und Fischer). Die Anämie ist auch an der Leiche ganz auffallend und zeigt Verfettungen des Herzmuskels, Petechien, hydropische Ergüsse. Die Milz ist groß und dunkelrot. Malpighische Follikel sind nicht deutlich zu erkennen oder reduziert. Die Leber ist meist auffallend blaß. Die Hämosiderosis ist hochgradig. Wiederholt sind zahlreiche, tief kirschrote vergrößerte Lymphknoten, so besonders in eigener Beobachtung, gesehen. Die Röhrenknochen enthalten gleichfalls tief blaurotes Mark.

Die histologische Untersuchung der Organe ergibt in jenen Fällen, die jahrelang hohe Zahlen der *L.* dargeboten haben, nicht selten eine lymphatische Reaktion. Zwar findet sich keine Andeutung von Lymphombildung in den Leberinterstitien, wohl aber enorme Wucherung der Follikel und Markstränge in den Lymphknoten (Fischer), und einmal bei Aschenheim und Benjamin Follikelbildung im Knochenmark. Viel wichtiger und ausgedehnter ist die Wucherung von erythropoëtisch-myeloischem Gewebe unter Verdrängung der Follikel der Milz und Erfüllung des Zentrums der Lymphknoten mit myeloischem Gewebe. Die myeloischen Metaplasien sind bei keiner Krankheit so enorm wie hier, lediglich von Leukämie abgesehen.

In der Leber ist die intraazinöse Erythro-Leukopoëse ebenfalls ausgesprochen. Extravaskuläre Blutbildungsherde sind von mir und von Lehndorff gefunden worden, der auch in der Niere gleiche Formationen entdeckt hat. Ausstriche und Schnittfärbungen zeigen in Milz, Lymphknoten und Knochenmark massenhaft Normo- und Makroblasten, überall neben neutrophilen und eosinophilen Myelozyten. Im Knochenmark ist die Zahl der Myeloblasten enorm vermehrt, oft bis zum Dominieren dieser Zellen. Immer ist die Erythropoëse im Vordergrund des histologischen Befundes.

Es gibt auch weniger typische Fälle, und es kann die Zahl der kernhaltigen R. und besonders auch der L. im Verlauf des Leidens ohne Besserung der Anämie bedeutend zurückgehen; ebenso sah ich mit den Jahren die Makroblasten immer seltener werden. Das ist nicht wunderbar. Biologische Reaktionen sind veränderlich und vom Intensitätsgrad des Reizes abhängig. Viel auffallender erscheint mir die ständige Steigerung der Erythro-Leukopoëse.

Die An. pseud. inf. wird von Luzet, Lehndorff als kindliche Leukämie angesehen. Diese Ansicht ist nicht haltbar. Nicht allein das klinische Bild der Patienten, sondern auch der histologische Befund demonstriert uns, daß die Anämie im Vordergrunde des Leidens steht. Daher die tief kirschroten Lymphknoten, die dunkelblaurote Farbe der Milz und des Knochenmarkes und das geradezu massenhafte Vorkommen kernhaltiger R. an allen Orten der Blutbildung. Eine myeloische Wucherung neben der Erythropoëse ist bei vielen anderen Anämien uns heute wohlbekannt.

Viel näher steht das Leiden der perniziösen Anämie. Verschiedene Momente beweisen aber, daß es sich niemals um eine infantile Form der Biermerschen Krankheit handelt; s. S. 320.

Angeblichen Übergang in myeloische Leukämie (Luzet, Frizzoni, Jaksch) halte ich für ganz unbewiesen.

Aschenheim und Benjamin erklären die Rachitis als einzige Ursache und stellen nicht das Blutbild, sondern den Milztumor in den Vordergrund der Symptomatologie; sie

sprechen daher von rachitischer Megalosplenie. Dies ist nun aber ein Begriff für sich und nicht identisch mit der Jakschschen Krankheit, deren Aufstellung von einem eigenartigen Blutbilde aus vorgenommen wurde. Man kann daher unmöglich Affektionen mit Milzvergrößerung, aber ohne Leukozytose und ohne zahlreiche Erythroblasten und wohl sicher auch ohne nennenswerte myeloische Gewebsaffektion, als An. pseudol. erklären; wohl aber kann ein Teil der Fälle von rachitischer Megalosplenie zu schwerer Anämie und dann zu dem rein hämatologischen Krankheitsbegriff (Symptomenkomplex) der Jakschschen Krankheit führen.

Czerny und Kleinschmidt widersprechen der Rachitisgenese und wollen nur alimentäre Intoxikation als einzige Ursache gelten lassen. Das ist natürlich ebenso eng und einseitig wie die ausschließliche Zurückführung der Erscheinungen auf Rachitis. In neuerer Zeit wird besonders der konstitutionelle Faktor stark hervorgehoben.

Bei experimentellen Blutgiftanämien an neugeborenen und jungen Tieren hat Reckzeh (1915) das Blutbild der Jakschschen Krankheit vollständig in allen Zügen mit Erythroblastose und hochgradigster Leukozytose erzeugen können. Damit ist auch experimentell meine Ansicht erwiesen, daß es sich bei An. pseudol. inf. um eine biologische Variante einer beliebigen Anämie im jugendlichen Alter handelt.

Therapie. Mitunter sieht man rasche Erfolge auf Arsenbehandlung. Vereinzelt ist Milzexstirpation mit sehr gutem Erfolg vorgenommen worden, so von Wolff, Sven Johanssen und Graf.

Manche Patienten erholen sich ganz allmählich unter dem Einfluß von guter Pflege, Sonne, Licht, guter Kost und verlieren das Blutbild mit seinen typischen Zügen, so daß nur noch mäßige Anämie ohne Besonderheiten bleibt und auch diese später noch ganz ausheilt.

Literatur zur Anaemia pseudoleukaemica infantum.

Alt u. Weiss, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1892, S. 433. — Aschenheim u. Benjamin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. 1909; **105**. — Audéoud, Rev. méd. Suisse rom. **14**, 507. 1894. — Baginsky, Arch. f. Kinderheilk. **13**. 1891. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1901. — Beckmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**. 1918. — Benjamin, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 684. — Bloch u. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **39**. 1900. Ist An. pseudol. inf. — Boninon et Simon, Fol. haematol. **10**, 190. — Borissowa, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1903. Fall III. — Ciaccio, Arch. de méd. des enfants **8**. 1905. — Cohen, Rev. mens. malad. enfance 1907. — Courcoux et Ribadeau-Dumas, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1904. — Cozzolino, Ital. Kongr. f. Pädiatrie, Florenz 1902. — Déléarde et Pelissier, Fol. haematol. **15**, 284. — Delille, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 19. VII. 1907. — Dinon et Simon, Ann. méd. et chir. infant. 1909. — Engel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **135**. — D'Espine et Jeanneret, Arch. de méd. des enfants 2. XI. 1907. — Felsenthal, Arch. f. Kinderheilk. **13**. 1893. — Finkelstein, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 1929. — Fischer, S. 258. — Fischl, Jahrb. f. Kinderheilk. **49**. 1899; Prag. med. Wochenschr. 1892 u. 1894. — Flesch, Ergebn. d. inn. Med. **3**. 1909. — Flesch u. Schossberger, Arch. f. Kinderheilk. **43**. 1906; Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1090. — Furrer, Inaug.-Diss., Zürich 1907 (hier weitere Lit.! u. eingeh. Darstellung von zwei meiner Beob.); Prag. med. Wochenschr. 1908, Nr. 17—19. — Geissler u. Japha, Jahrb. f. Kinderheilk. **53**. 1901. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **84**. 1916. — Glockner, Inaug.-Diss., München 1895. — Goldreich, Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 6. — Graetz, Ziegl. Zentralbl. **20**. 1909. — Gundobin, Jahrb. f. Kinderheilk. **35**. 1893. — Hagel, Inaug.-Diss., Freiburg 1901. — Haller, Kongr.-Zentralbl. **13**, 564. Große Kasuistik. — Hamill, Arch. of pediatr. 1901. — De la Hausse, Inaug.-Diss., München 1890. — Hayem, Gaz. hebd. de méd. 1889, Nr. 45; Gaz. des hôp. civ. et milit. 1889, Nr. 30; Lehrbuch 1889. — Hill, Buchan and Mac Gibbon, Scott. med. Journ. 1906. Kongen. Anämie. Heilung. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1902. — Hock u. Schlesinger, Zentralbl. f. klin. Med. 1891, Nr. 46; Hämatolog. Studien. Leipzig 1892; Beitr. z. Kinderheilk., N. F. II. Wien 1892. — Hunt, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906. — Hunter, Lancet 1909. — Jaksch, Med. Wandervorträge. Berlin 1890. Heft 21; Prag. med. Wochenschr. 1890 u. 1891; Wien. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 12 u. 13. — Japha, in Pfaundler-Schlossmann,

Handb. f. Kinderheilk. 1903. — Jemma, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 48. — Johansson, Zentralbl. f. Chirurg. 1918. Milzexstirpation. — Juliusberg, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**. Hautaffekt. — Kersberger, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 158. — Kiroff, Arch. de méd. des enfants 1910, S. 195. — Klercker, Nord. med. Arch. **43**. 1910. — Koch, Jahrb. f. Kinderheilk. **71**. 1910. — Konowitzsch, Inaug.-Diss., Zürich 1915. — Koplik, Arch. of pediatr. **10**, 1893 u. 1907 (?). — Labbé et Aubertin, Fol. haematol. **7**, 140. — Lehndorff, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. — Lenoble, Arch. méd. exp. 11. 1907. — Loos, Wien. klin. Wochenschr. 1891; Arch. f. Kinderheilk. **39**. — Luzet, Inaug.-Diss. Paris 1890; Rev. mens. 1891; Arch. gén. méd. 1891. I. — Vict. Mayer, Inaug.-Diss. Tübingen 1889. Fall 14. — Modigliano, La pediatria 1898. — Monti u. Berggrün, S. 258. — Moorhead, Dublin Journ. of med. science 1906. — Morse, Boston med. a. surg. Journ. 1894. — Mosse u. Grünbaum, Jahrb. f. Kinderheilk. **58**. 1907. — Mühsam, S. 336. — Nathan, Fol. haematol. **7**, 140. — Olterich, Journ. of the Americ. med. assoc. 1910. — Orlandi, Jahrb. f. Kinderheilk. **55**, 106. 1902. — Ostrowski, Jahrb. f. Kinderheilk. **23**, 690; Wratsch 1910. — Petrone, Fol. haematol. **13**, 181. — Pinkus, in Nothn. Sammlg. Bd. VIII. — Quessille, Inaug.-Diss., Paris 1908. — Raudnitz, Prag. med. Wochenschr. 1904, S. 43. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. **54**; Kinderarzt 1915, Nr. 5. — Riviere, Lancet 1903. — Roth, Journ. of the Americ. med. assoc. 1918, S. 1914. — Royer, Rev. mens. 1892. — Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. **22**. 1901. — Le Scornet, Inaug.-Diss., Paris 1912; Le Nourrison 1912. — Scott and Telling, Lancet 1905. — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 35. — Shaw, Lancet 1904. — Siegert, Jahrb. f. Kinderheilk. **49**. 1899. — Sills, Med. rec. 1906. — Somma, Jahrb. f. Kinderheilk. **23**. 1885. — Steffen, Jahrb. f. Kinderheilk. **28**. 1888. — Stengel, Twentieth Centuary Medicine **7**. 1896. — Sternberg, Primärerkrankungen usw. 1905. — Stettner, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 4. — Stillman, Americ. Journ. 1917, S. 218. 6 Fälle. Splenektomie Erfolg — Tanaka, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**. 338. — Tixier, Fol. haematol. **10**, 288. — Toeplitz, Jahrb. f. Kinderheilk. **33**. 1892. — Vickery, Med. News 1897. — Weil et Clerc, Sem. méd. 1902; Rev. mens. 1903. — Weiss, Jahrb. f. Kinderheilk. **35**. 1893. — Wentworth, Boston med. a. surg. Journ. 1901. — H. Wolff, Zeitschr. f. Kinderheilk. **8**. 406. 1913.; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 49. — Wynhausen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Zelenski u. Cybulski, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. 1904. — Siehe auch die Lehrbücher von Cabot, Bezançon et Labbé, Limbeck, Hayem.

Anämien des Kindesalters.

Die eben geschilderte An. pseudoleuk. inf. stellt ein Extrem hochgradiger Reaktionen der Erythro-Leukopoëse dar und führt in vielen Abstufungen zu anderen Anämien des Kindesalters. Das Auffällige fast aller Formen von Blutarmut in dieser Lebenszeit ist die leichte und intensive Erythropoëse und das Auftreten kernhaltiger Erythrozyten.

Bei den gewöhnlichen Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen usw.) ist dies übrigens auch in ausgesprochener Weise der Fall.

Eine weitere Eigentümlichkeit ist sodann der hohe Grad der Anämie, der schon durch sonst wenig anämisierende Ursachen (gastrointestinale Affektionen, Rachitis, Lues, Ernährungsstörungen, Sepsis, Infektionskrankheiten usw.) erreicht wird.

Auch ungewöhnlich starke Vermehrungen der L. mit Myelozyten oder vielen *L*. sind im Kindesalter keine Seltenheit und finden Analogien bei experimenteller Anämie von jungen Tieren (Reckzeh).

Überaus leicht erfolgen offenbar auch erythropoëtisch-myeloische Bildungen in der Milz, in Leber und Lymphknoten, und ist daher ein erheblicher Milztumor nicht selten und oft von langem Bestande; dabei gibt es natürlich noch viele andere Ursachen für Milz oder Lymphknotenvergrößerung.

Diese Eigentümlichkeiten erschweren die Beurteilung der kindlichen Anämien und geben Gelegenheit zu zahlreichen Fehldiagnosen.

Der *Milztumor* hat in der pädiatrischen Literatur eine gewaltige Konfusion hervorgerufen. Bedeutende Schwellung kann leicht den Gedanken an lineale, heute myeloische, Leukämie erwecken. Enthält nun das Blut, wie bei Kinderkrankheiten so häufig, einige Prozente von Myelozyten und eine ansehnliche Leukozytose, so ist für viele Autoren heute die Diagnose wenigstens atypischer Leukämie schon fertig. Indessen ist die ganze

Argumentation unrichtig, und natürlich ebenso die Diagnose. So sieht man geradezu riesige Milzschwellungen, die bis in die rechte Fossa iliaca gehen können, bei rachitischen Kindern auftreten und wieder vollkommen zurückgehen.

Noch mehr wird man „pseudoleukämische“ Prozesse bei vorsichtigerer Beurteilung des Blutbildes anzunehmen geneigt sein. Echte Lymphadenose braucht aber selbst bei hohen relativen und absoluten 𝔏.-Werten und bei einer gewissen Atypie der 𝔏.-Bildung noch lange nicht vorhanden zu sein; denn solche Verhältnisse sind im Kindesalter physiologisch. Erst wenn die Atypie sehr stark, der 𝔏.-Prozentsatz ganz hoch (80—90%) ist, wenn außerdem generalisierte Lymphknotenschwellung vorliegt, kann unter voller Berücksichtigung der Entwicklung des Leidens und des klinischen Bildes aleukämische Lymphadenose diagnostiziert werden.

Viele Autoren sind bei kindlichen Affektionen mit Anämie und Milztumor zu der Annahme einer Anaemia splenica bereit; doch ist das keine Krankheit, sondern ein Symptomenkomplex, der zwei im Kindesalter so ungemein häufige Erscheinungen zusammenfaßt, daß damit nichts für das Verständnis gewonnen ist. Dieser ganz unklare und vage Begriff muß aus der Pathologie gestrichen werden!

Die meisten Formen der Blutarmut im frühen Kindesalter zeigen alle Züge gewöhnlicher sekundärer Anämie, starke Verminderung der R., noch stärkere des Hb., mithin niedrigen Färbeindex; dabei ist Leukozytose oft vorhanden, kann aber ebensogut auch fehlen. Höhere 𝔏.-Werte, einige Myelozyten und einige kernhaltige Rote gehören zu den gewöhnlichen Befunden. Starke Vermehrung der Neutrophilen spricht für Infektion, starke Lymphozytose aber dagegen.

Als Ursachen kommen insbesondere Ernährungsstörungen, Rachitis, Lues, gastrointestinale Affektionen, selten latente Tuberkulose, ganz ungenügende Eisenzufuhr bei unrichtiger Diät in Frage.

Vorübergehend kann auch das Blutbild der An. pseudoleuk. infant. alles Besondere verlieren, so in der von mir über 5 Jahre verfolgten Erkrankung (nur noch 4000 L. und nur noch vereinzelt kernhaltige R.), ohne Besserung des Allgemeinbefindens. Würde man den Kranken zuerst in einem solchen Stadium sehen, dann müßte man beliebige sekundäre Anämie diagnostizieren. Mithin belegt der Verlauf, daß nur Reaktionsunterschiede bestehen.

In der Kindheit gibt es auch *Anämien durch Eisenmangel*, z. B. bei ausschließlicher, Jahre dauernder Milchdiät (v. Hösslin, Häusermann, Stölzner). — Bei eisenarm ernährten Tieren konnte M. B. Schmidt schwerste, aber auf Eisenzulage in 8 Tagen heilende Anämie bei den Jungen der Tiere nachweisen. Sehr häufig sind im Kindesalter *Scheinanämien* mit fast normalem Blutbild.

In neuester Zeit suchten Czerny und Kleinschmidt fast alle Kinderanämien auf *konstitutionelle Minderwertigkeit* und *Nährschäden* (zuviel Milch, Schädigung durch Milchfett, Mehlüberfütterung usw.) zurückzuführen und halten daher so gut wie alle ätiologisch sonst nicht geklärten Kinderanämien, besonders nach dem 1. Lebensjahre, für *alimentäre Anämien*. Den Beweis für ihre Auffassung erblicken sie in dem Erfolg der Therapie insofern, als unter dem Einfluß von gemischter Kost mit Fleisch die Blutarmut in 2—6 Monaten wesentlich gebessert sei, ohne Anwendung von Eisen oder anderen Medikamenten, und auch die Milz zurückgehe.

Ich halte das Ausschließen von Eisen in der Behandlung aber doch für zu weitgehend und die Deutung der Anämie als einer alimentären für zu theoretisch. Sicherlich sind die Ursachen viel komplizierter.

Gegenüber den oft ungemein langsamen Besserungen der Anämien bei Kleinschmidt möchte ich folgende Glanzheilung anführen.

$3^1/_2$jähriges Kind reicher Eltern, 5 Monate gestillt, erhielt im ersten Lebensjahr sehr viel Milch, auch im zweiten noch ca. 1 Liter, doch auch seit 8. Monat gemischte Kost; erhebliche exsud. Diathese. Mit 1 Jahr anämisch, damals 14 Tage Durchfall; mit $1^1/_2$ Jahren schon stark blutarm. Geistig sehr entwickelt. Stehen mit $1^1/_4$ Jahr, mit 2 Jahren Gehen. Alle Behandlung vergeblich; trotz mehrmonatier Luftkur und diätetischer Therapie mit Gemüsen, Früchten usw. hoffnungsloser Zustand und allgemein aufgegeben.

19. XII. 13: Extrem blaß und gelblich, ganz elend, Gewicht 14 Kilo, Stehen unmöglich; einige kleine Halsdrüsen; Milz deutlich palpabel; keine häm. Diathese; keine Zeichen von Rachitis, systol. Geräusche stark Urin: Spur Eiweiß; Urobilin negativ; Stuhl nur einige Ascarideneier; Blut 0. Hb. 20! R. 2.056. F.-I. 0,5. L. 16 600. N. 44. 𝓛. 42. Plasmaz. 3; einige Myelozyten. Serum ganz hellgelb, wässerig. Therapie: Blaudsche Pillen und einige Tropfen Fowler, viel Gemüse, Fruchtsäfte, Früchte, wenig Fleisch und Fisch.

7. I. 14: Sofortiger Umschwung! Befinden viel besser. Appetit gut. Benehmen frisch, schon ordentliche Farbe. Hb. 50! R. 3,4. L. 11 080. Viel polychr. und punkt. R. N. 52. 𝓛. 39. Ma. $1^1/_3$. Unter Fortsetzung der Behandlung schon am 23. I. Aussehen glänzend, nicht mehr zu erkennen! Gewichtszunahme 1,2 Kilo. Hb. 90—100%. Seither völlig gesund, 8 Jahre.

Einzelne ganz schwere und letale Anämien verlaufen dauernd ohne Leukozytose und ohne nennenswerte Zahl von Erythroblasten; aber die enorm vergrößerten Lymphknoten, Milz und Leber sind in allerhöchstem Grade erythropoëtisch-myeloisch umgewandelt, so in dem von mir und Sorochowitsch mitgeteilten Falle. Atypische myeloische Leukämie ist dabei ausgeschlossen; denn die tief blaurote Färbung der großen Lymphdrüsen und das massenhafte Vorkommen von kernhaltigen Roten beweisen das Vorwiegen der Erythropoëse, abgesehen davon, daß das Blut gar keine Anhaltspunkte für Leukämie gibt. Das klinische Bild gleicht ganz außerordentlich der akuten lymphatischen Leukämie. Dem Wesen nach liegt aber erworbene hämolytische Anämie vor.

Echte *perniziöse Anämie* ist im frühen Kindesalter nicht über jeden Zweifel sichergestellt (s. S. 305). Flesch hält auch die Fälle von Escherich und Kjellberg für zweifelhaft. Jedenfalls verlangen wir heute für die Diagnose viel genauere Blutbefunde, und nicht die Menge der Erythroblasten, sondern ihre Seltenheit. Zudem müßten Remissionen und analoger klinischer Verlauf wie bei Biermerscher Krankheit erwiesen werden.

Nicht selten kommen im späteren Kindesalter *erworbene hämolytische Anämien* vor mit länger dauerndem Fieber, gelblich-blasser Farbe, großer Milz und viel Urobilinkörpern im Harn. Im Blut trifft man das Bild sekundärer Anämie, oft mit viel Normoblasten, in den schwersten Fällen aber massenhaft Makroblasten und sogar reichlich Proerythroblasten.

Als Ursachen scheinen mir chronische septische Infektionen in erster Linie in Betracht zu kommen. Eine Herabsetzung der osmotischen Resistenz wird dabei meist nicht angetroffen.

Hämolytische hereditäre Anämien sind in der Kindheit nichts Seltenes, werden aber sicher oft verkannt, insbesondere, wenn nur leichter Ikterus besteht oder ein solcher ganz fehlt. Oft findet man zuerst jahrelang nur große Milz und erst viel später Ikterus.

Hämorrhagische Diathesen beruhen auch in der Kindheit oft auf Sepsis oder Intoxikation oder, wie bei der Barlowschen Krankheit (s. diese), auf Mangel an Bausteinen für den Organismus: Avitaminosen.

Myeloische Leukämie ist sehr selten und vor dem 4. Lebensjahre nicht beobachtet. Auch diese Krankheit scheint bei Kindern akut zu verlaufen. Mein Fall bot nur 4 Monate lang Krankheitserscheinungen und näherte sich hämatologisch völlig der akuten Myelose. Hereditäre oder kongenitale Myelosen gibt es nicht; vgl. später.

Sehr häufig dagegen zeigt sich bei Kindern *lymphatische Leukämie*, und zwar immer als akute oder subakute, gleichgültig, ob es sich um kleinzellige oder großzellige handelt. Das liegt offenkundig in der kindlichen Konstitution begründet.

Auch „*pseudoleukämische*“ *Affektionen* trifft man vielfach im kindlichen Alter; doch bietet die Diagnose sehr erhebliche Schwierigkeiten, und muß ich auf späteres verweisen.

Zu denken ist unter Umständen an kindliche Leishmaniosis bei großer Milz; bei Purpuraformen an Barlowsche Krankheit.

Literatur über Kinderanämien
(siehe auch vorigen Abschnitt).

Ackermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 745 — Aschenheim, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 323. — Barker, Americ. Journ. 1909. — Benjamin, Ergebn. d. inn. Med. 6. 1910. — Blühdorn, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 169. Alim. Anämie. Konstit. Störung nötig. — Brinckmann, Zeitschr. f. Kinderheilk. 30, 158. 1921. — Buchan and Comrie, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1909, S. 398. Kongen. Anämie. — Cantieri, Arch. f. Kinderheilk. 59, 321. Leishmaniosis. — Clodius, Monatsschr. f. Kinderheilk. 15, 111. 1918. Gegen alim. Anämie, für konstit. — Czerny, Assoc. int. Pédiatrie Paris 1912. Alim. Anämie. — Ecklin, Monatsschr. f. Kinderheilk. 15, 423. 1919. Neugeborene. Heilung. — Felsenthal, Finkelstein, Fischl, Flesch, Geissler u. Japha, Lit. S. 351. — Goett, Zeitschr. f. Kinderheilk. 9. 1913. — Gundobin, Lit. S. 351. — Hallé et Jolly, Arch. de méd. des enfants 6. 1903. — Heubner, Fol. haematol. 19. 1915. — Hutchinson, Lancet 1904. — Japha, Lit. S. 351. — Katzenstein, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 32. — Kleinschmidt, Jahrb. f. Kinderheilk. 83. 1916 (Lit.!). — Knoll, s. S. 99. — Kunkel, Inaug.-Diss. Berlin 1914; Zeitschr. f. Kinderheilk. 1914. — Lande, Zeitschr. f. Kinderheilk. 22, 295. 1919. Frühgeburtenanämie. — Lateiner, Zeitschr. f. Kinderheilk. 10. 1914. — Lederer, Zeitschr. f. Kinderheilk. 10. 1914. — Leenhardt, Sem. méd. 1906, S. 547; Journ. des practic. 1907. — Lenoble Arch. méd. exp. 1908. — Loos, Lit. S. 352; Wien. klin. Wochenschr. 1892, S. 291. — Luzet, S. 352. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 636. — Merkens, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 18. Melaena. — Meyer u. Japha, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1345. Einfluß, Ernährung. — Monti, Wien. med. Wochenschr. 1894. — Monti u. Berggrün, S. 258. — Morse, Journ. of the Americ. med. assoc. 1909, S. 455. — Mosse u. Grünbaum, Lit. S. 352. — Erich Müller, Med. Klin. 1917, Nr. 13. Scheinanämie; Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1914, Nr. 3. — Petrone, Arch. gén. méd. 1907. — Pfaundler, Lehrb. d. Kinderheilk. von Feer 1918. — Reinert, S. 258. — Rist, Bull. méd. 1913, S. 315; Sem. méd. 1906, S. 547. — Sauer, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 161, 356. 1921. — Scheble, Jahrb. f. Kinderheilk. 68. 1908. Wohl sicher Hämophilie. — Schippers, Klin. Zentralbl. 12. 568. Schwere sept. Anämie. — Schlesinger, Arch f. Kinderheilk. 37. 1903. — Schwenke, Jahrb. f. Kinderheilk. 88, 181. 1918. — Siegert, Lit. S. 352. — Simon, Rev. mens. malad. enfance 1907. — Somma, Arch. di patologia infantile 1884; Allg. Wien. med. Zeitg. 1891. — Sorochowitsch, Inaug.-Diss. Zürich 1904. — Stettner, Jahrb. f. Kinderheilk. 80. 1914. — Stölzner, Med. Klin. 1909, Nr. 26. — Stoos, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1903, S. 329. Swart, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 182. — Tixier, Assoc. intern. Pédiatrie, Paris 1912. — Toeplitz, Weiss, Lit. S. 352. — Weill, Arch. de méd. des enfants 24, 265. 1921.

Leukanämie

Leube beobachtete im Jahre 1900 eine akute schwere Anämie bei einem Knaben, dessen Blut sowohl Züge der perniziösen Anämie (Megalozyten, Megaloblasten, schwere Anämie mit hohem Färbeindex), als auch der Leukämie (13% neutr., 0,6% eos. Myelozyten bei 10 600 L.) darbot. Er dachte an Mischform beider Krankheiten und drückte diese Auffassung durch die Namengebung Leukanämie aus.

Freilich ergaben die Sektionsbefunde nichts für Leukämie, und auch für Biermersche Anämie fehlte die wichtige Hämosiderosis und stimmten manche histologischen Befunde (Nekrosen im Knochenmark), Abszesse in Leber und Milz gar nicht. Unzweifelhaft handelte es sich weder um Leukämie, noch um Biermersche Anämie, noch gar um Kombination beider Leiden, sondern eine sehr schwere, infektiöse Anämie hatte zu starker Knochenmarksreizung (viele Erythroblasten und Myelozyten) geführt. Mithin war ein biologisches Symptom der Blutbildung als das Besondere der neuen Krankheit herausgehoben worden, nicht ein histologischer Befund. Zudem entsprach das klinische Bild gar nicht der Biermerschen Krankheit.

Ein solches Syndrom ist nun aber nicht selten, z. B. bei Anaemia pseudol. inf., bei Remissionen der Biermerschen Anämie in der Zeit der Blutkrisen, bei Röntgenbestrahlung perniziöser Anämie, bei puerp. Biermerscher Anämie unter dem Einfluß einer als Komplikation auftretenden Sepsis (eigene Beobachtung: massenhaft Erythroblasten und über 25% Myelozyten bei ca. 30 000 L.).

Dann ergeben auch sog. atypische Anämien, z. B. bei chronischer Sepsis, und namentlich erworbene hämolytische Anämien ganz gleiche Befunde.

In ausgesprochenster Weise erzeugen Karzinosen des Knochenmarkes dasselbe Bild, und die Ähnlichkeit mit leukämischen Veränderungen ist hämatologisch noch viel größer. Histologisch kann myeloische Umwandlung gefunden werden, aber Leukämie kommt natürlich doch keinen Augenblick in Betracht. Auch bei Lymphosarkomatosis habe ich dasselbe gesehen.

Schwere Malariaanämie gibt ein völlig ähnliches Blutbild (Zeri). Bei akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie kann man so massenhaft Erythroblasten beobachten, daß auch solche Fälle als Leukanämie beschrieben worden sind (Mattirolo, Hirschfeld, Luce, Sacconaghi). Alle diese Beobachtungen müssen jedoch scharf von derjenigen Leubes getrennt werden; denn hier liegen histologisch sichergestellte Leukämien vor, und es ist lediglich die Zahl der Erythroblasten mehr als gewöhnlich gesteigert.

Die als charakteristisch für Leukanämie hingestellte Erscheinung, relativ viel Myelozyten bei Normoblasten und Megaloblasten, ist also bei den allerverschiedensten, zum Teil ätiologisch klaren Leiden (Karzinom, Malaria, Nitrobenzolvergiftung) gar keine Seltenheit.

Scheidet man jene echten Leukämien als ihrem Wesen nach und histologisch ganz verschieden aus, so zeigt sich, daß die Anämie das Wichtige solcher „Leukanämien" ist und an Leukämie nicht gedacht werden kann; der histologische Befund von Leube belegt dies klar.

Leukanämie ist heute ein Sammelplatz unklarer, oft nicht genügend untersuchter Fälle, zum Teil eine Verlegenheitsdiagnose. In der Tat ist es hohe Zeit, daß die Bezeichnung Leukanämie verschwindet. Sie stellt keine Krankheit dar, hat keinen histologischen Boden und verbindet nur zwei Symptome, stark geschädigte Erythropoëse und Myelopoëse, wie sie zahlreichen, histologisch ganz verschiedenen Affektionen zukommen. Dabei erweckt sie die durchaus irrige Auffassung, es läge Kombination von Leukämie mit perniziöser Anämie vor.

Echte Leukanämie ist nicht, wie Pappenheim schrieb, stets leukämisch; denn die allerechteste Leukanämie, diejenige des Namengebers, war nicht leukämisch, sondern nur eine schwere infektiöse Anämie mit Myelozyten im Blute.

Literatur der Leukanämiefrage.

Arneth, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**. 1901; Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904. Monogr. Lit. S. 257. — Barat, Klin. Zentralbl. **18**, 117. = akute Myelose. — Béclère, Arch. des malad. du cœur, des vaisseaux et du sang 1909, S. 333. — Bushnell and Hull, Edinburg med. Journ. 1906. Unklar; nach Hirschfeld = aleuk. Myelose. — Domarus, Leuk. Monogr. Gegen Selbständigkeit d. Leukanämie. — Drysdale, Fol. haematol. **7**, 409. = offenbar akute Myelose. — Duker, Fol. haematol. **10**, 32. Unklar. — Ehlich u. Lindenthal, Zeitchr. f. klin. Med. **30**. 1896. Nitrobenzol. — Elmer, Americ. Journ. Unklar. Keine Sektion. — Gorjaew, Fol. haematol. A. **16**. 220. 1913, Lymphadenose. — Grampe, Inaug.-Diss., Leipzig 1904. — Hirschfeld, Fol. haematol. 1906, S. 332. = akute lymph. Leukämie. — Hurter, Fol. haematol. **7**, 409. = typ. akute Myelose. — Hynek, Fol. haematol. **10**, 33. Leukanämie sei nur ein Symptom; Klin. therap. Wochenschr. 1907. Fall I: atyp. chron. myel. Leuk. Fall II: pern. Anämie, abnorm nur der Befund von 6,8% Myelozyten. — Inada, Mitt. a. d. med. Fak. d. kais. Univ. Tokio **7**. 1907. Akute Leukämie, wohl myeloische. — Kerschensteiner, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 21. Siehe bei Meyer u. Heineke, Fall 15; nach Hirschfeld = aleuk. Myelose. — Krjukow, Fol. haematol. **7**, 410. Typ. Leukämie. — Leube, Sitzungber. d. med. Ges. Würzburg 1900; Dtsch. Klinik **3**. 1903. — Levy, Fol. haematol. A. **9**, 38. 4 Fälle ohne Sektionen! — Liambias, Cpt. rend. de la soc. de biol. **83**, 1503. 1920. = akute Leukämie mit Riesenzellen. — Luce, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903. = akute lymph. Leukämie. — Martelli, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 224. 1914. = Myelose. — Masing, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. = Leukämie. — Mattirolo, Fol. haematol. 1905, S. 657. = akute lymph. Leukämie; Giornale del acad. med. Torino 1902. — Meyer u. Heineke. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1907. — Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. Schwere atyp. Anämie, wohl septische hämolyt. Anämie. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 49. = Myelose. — Pappenheim, Fol. haematol. 1906, S. 339; **9**, 158. — Pasnusi, Fol. haematol. **10**, 31. = pern. Anämie. — Sacconaghi, Gaz. med. ital. 1904, Nr. 11, 12, 14. = akute myel. Leukämie. — Wanner, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 685. = akute Lymphadenose. — Weber, P., Lancet 1904. 28. V; Brit. med. Journ. 1904, S.2268. Unklar, wohl schwere Anämie; von Hirschfeld als aleuk. Myelose gedeutet. — Wynhausen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. Histologisch nicht klar, wohl lymph. Leukämie. — Zeri, Rif. med. 1904, Nr. 34. Malaria.

Hämorrhagische Diathesen, Purpura, Morbus Werlhof.

Diese Krankheitsgruppe steht zur Zeit in besonderem allgemeinen Interesse, da fraglos in den letzten Jahren neue und prinzipiell wichtige Beobachtungen gemacht worden sind.

Es ist klar, daß das Auftreten von Blutflecken und von Blutungen bei zahlreichen und bei außerordentlich verschiedenen Leiden beobachtet wird.

Im allgemeinen ist wohl unbedingt daran festzuhalten, daß für das Auftreten der Blutungen eine Kapillarwandschädigung vorausgesetzt werden muß. Aber diese Schädigung ist in manchen Fällen sicher keine anatomische, sondern nur eine funktionelle. Trotzdem dürfte eine derartige Läsion in allen Fällen, bei denen ein Grund für mechanische Zerreißung nicht in Betracht kommt, stets vorhanden sein. Das vaskuläre Moment ist also fraglos von großer Bedeutung.

In früheren Jahren hatte Schoenlein die Einteilung vorgenommen in Purpura simplex, mit kleinen, flohstichartigen Hautblutungen, in Purpura rheumatica, mit Gelenkschmerzen und Beziehung zur Polyarthritis acuta, und in Purpura Werlhofii, einer Krankheit, bei der vor allem auch Schleimhautblutungen beobachtet werden.

Diese Einteilung kann heute in keiner Weise mehr befriedigen, und man sucht klinisch klarer umgrenzte und pathogenetisch einheitlichere Leiden aus der Fülle der Formen herauszuheben.

Zunächst möchte ich aber eine Aufstellung geben, unter welchen Verhältnissen das Phänomen der hämorrhagischen Diathese auftritt, und ich möchte folgende Kategorien aufstellen:

1. Kongenitale Minderwertigkeit der Gefäße.

Hierher zählt wohl die interessante Affektion, die Goldstein als hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie beschrieben hat, mit rezidivierender hereditärer Epistaxis (und Anämie), 11 Fälle in einer Familie, als reine Gefäßaffektion, Blut normal, Therapie erfolglos.

Es erscheint sehr wahrscheinlich, daß ähnliche aber leichtere Störungen familiär auftretendes Nasenbluten erklären, daß aber gerade wegen der anatomisch nicht faßbaren Veränderung die Beweisführung unmöglich ist. Hierher rechne ich die hereditäre Purpura von F. Hess mit wenig Blutplättchen, guter Gerinnung, verlängerter Blutungszeit mit häufigen Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen usw.

Ich sah unlängst eine Frau, die mit 10% Hb. nach 10jähriger Epistaxis in die Klinik eintrat. Hier nahm auch der Otologe wegen der abnormen Brüchigkeit der Gefäße ein konstitutionelles Leiden an. Dies erschien mir auch deswegen wahrscheinlich, weil kleine Angiome auf der Zunge multipel vorkamen.

2. Hämophilie.

Ebenfalls hereditäre, konstitutionelle Minderwertigkeit der Gefäße, jedoch mit ausgesprochener Anomalie der Blutgerinnung.

3. Erworbene Minderwertigkeit der Gefäße im Alter (Purpura senilis).

Diese Affektion tritt fast immer nach kleinen, oft unmerkbaren Verletzungen auf, zeigt sich besonders an den Unterschenkeln, doch auch an den Händen und Vorderarmen.

Zur Zeit liegt auf unserer Klinik ein Patient, 66 Jahre alt, bei dem verschiedene Faktoren zu einer Purpura beitragen, einmal das Alter und die leichte Lädierbarkeit der Gefäße, dann eine ausgesprochene Anämie (Hb. 37 Sahli, R. 2 328 000), ferner Potus und eine wahrscheinlich vorhandene Zirrhose. Blutplättchenbefund und Gerinnung normal.

4. Schlechte Gefäßfunktion bei Avitaminosen.

Hierher zählt vor allem Skorbut und Möller-Barlowsche Krankheit. Dabei handelt es sich vor allem um Knochenmarksläsionen, wie der Untergang der Markzellen und das Auftreten von Fasermark beweisen.

Wir wissen heute, daß punktförmige Hautblutungen beim Skorbut vor dem Auftreten der Zahnfleischveränderungen vorkommen, besonders an den Unterschenkeln, wenn erst *rheumatische Schmerzen* und Abgeschlagenheit die kommende Krankheit verraten.

5. Gefäßschädigungen bei anaphylaktischem Schock.

Dabei kann nach Schulz bald hohe, bald niedrige Plättchenzahl vorkommen. Natürlich ist auch die Phase, in der untersucht wird, in dieser Frage von Bedeutung.

6. Purpura bei septischen Affektionen.

Hier besonders als Spätzeichen. Dazu zählt grundsätzlich wohl auch jene Peliosis rheumatica, die gelegentlich als harmloses Leiden gehäuft auftritt, Purpuraschübe und leichtes Fieber aufweist, im übrigen ohne erhebliche Blutveränderungen abläuft (in eigenen Untersuchungen waren die Eos. nur mäßig vermindert und bald wieder normal; toxische Leukozytenveränderungen fehlten). Es dürfte sich hier um einen besonderen Erreger und um eine freilich zur Zeit noch nicht abgrenzbare, aber doch besondere Krankheitseinheit handeln. Zu trennen wäre aber die Peliosis rheumatica als Äquivalent der Polyarthritis.

Symptomatische Purpura kommt besonders der Sepsis, der Variola, dem Typhus, der Meningokokkenmeningitis, der Ruhr, dem Keuchhusten zu. Dabei liegt die Genesis der Purpura selbst bei der gleichen Affektion offenkundig recht verschieden und komplex. Wichtig für die Erkennung dieser Gruppe ist der bakteriologische Befund, die klinische Erkennung der vorliegenden Krankheit, das Auftreten von hämorrhagischer Nephritis (embolische Herdnephritis oder anaphylaktoide vaskuläre Schädigung), ferner die toxischen Veränderungen an den weißen Blutzellen nach Kern und Protoplasma.

Durch die Studie von Herzog und Rascher ist für hämorrhagische Diathese bei Typhus die schwere Störung des Knochenmarkes bewiesen, verbunden mit Armut an Knochenmarksriesenzellen und starker Thrombozytopenie. Analog verhielt sich eine weitere hämorrhagische Diathese wahrscheinlich luetischen Ursprungs. Klinisch schwere Anämie und Thrombozytopenie: 7700 Plättchen.

7. Purpura bei leukämischen Krankheiten,

und zwar ganz besonders bei Lymphadenosen, bei denen die Bildungszellen des Blutplättchens erdrückt werden, aber auch bei Myelosen, wenn eine Differenzierung der Myeloblasten in gewissen akuten oder chronischen finalen Stadien ausbleibt und also Knochenmarksriesenzellen überhaupt nicht mehr gebildet werden. Doch handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle darum, daß die leukämische Infiltration die ganze Gefäßwand aufsplittert, so daß nackte Endothelröhren entstehen, die nun mit großer Leichtigkeit Einrisse bekommen.

Bei der enormen Wucherung des leukämischen Gewebes kann man sich jetzt unschwer erklären, daß auch in solche Einrißstellen hinein die Zellwucherung weiter erfolgt, so daß auch schließlich makroskopische Gefäßeinbrüche vorliegen wie in den Chloromfällen von Askanazy. Bei Leukämie erfolgen oft die ersten Blutungen im Augenhintergrund und nicht in der Haut.

8. Purpura bei Anämien.

Pathogenetisch stehen auch hier Knochenmarksläsionen im Vordergrund, aber es unterliegt keinem Zweifel, daß bei hochgradiger Anämie jeder Art, wohl infolge von Ernährungsstörung der Gefäßwand, das Purpurabild auftreten kann. Als Seltenheit ist bei perniziöser Anämie hämorrhagische Diathese ein Frühsymptom (Naegeli).

9. Purpura bei Erkrankungen des reticulo-endothelialen Systems,

so bei gewissen Splenomegalien und Zirrhosen. Hierher ist wohl auch die Erkrankung bei Lentasepsis mit hartem Milztumor zu rechnen und schließlich mancher Fall von sog. essentieller Purpura.

10. Purpura bei Intoxikationen.

Unter den verschiedensten Umständen kann man Purpuraflecken sehen bei Bestehen von Intoxikationen, und zwar nicht nur bei toxisch-infektiösen Leiden. In neuester Zeit ist das auch beschrieben für Urämie von Gruber (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**), ebenso von Herzog und Rascher. Hier waren die Plättchen, die Gerinnung und die Blutungszeit normal.

11. Purpura bei Kachexien.

Die Genesis ist nach der obigen Darstellung verständlich.

12. Purpura bei Karzinosen.

Hierher zählt eine Beobachtung von Knochenmarkskarzinosis von Herzog und Rascher bei wahrscheinlich primärem Leberkarzinom. Erste Symptome waren Blutungen aus dem Uterus und dem Zahnfleisch. Klinisch schwere Anämie, Hb. 22%, R. 1 500 000. Plättchen 13 000.

Ich kenne eine Erkrankung von Magenkarzinom, bei der bei fast normalem Blut- und normalem Plättchenbefund Purpura das Frühzeichen gewesen ist. Genetisch könnte man an eine Knochenmarksläsion durch Markmetastasen denken, wie ich das bei einem 29jährigen Mädchen mit Rektumkarzinom, in enormem Umfange im Knochenmarke metastasierend, gesehen habe. Auch hier klinischer Beginn mit hämorrhagischer Diathese trotz 100% Hb.

Hierher zählt ferner eine neuliche Publikation von Dünner.

13. Purpura bei Knochenmarkskrankheiten.

Hierher die Werlhofsche Krankheit im Sinne der Begriffsfassung von Frank als rezidivierende oder als chronische Purpura und die Aleukie von Frank.

Diese Form zeigt sich auch nach Benzolvergiftung, Röntgen- und Radiumbestrahlung. Bei ihr ist das Knochenmark verändert und hauptsächlich sind die Knochenmarksriesenzellen und damit die Blutplättchenbildung betroffen. Es handelt sich zuerst um eine partielle, später um eine allgemeine Markschädigung.

14. Purpura bei Leberkrankheiten.

Hierher zählen mit Wahrscheinlichkeit die Fälle der sog. Pseudohämophilie, bei denen das Fehlen des Fibrins im Blute festgestellt wurde.

15. Lokale hämorrhagische Diathese.

Lange Jahre ohne jede andere Erscheinung von Purpura. Solche Fälle sieht man besonders als uterine und im Verlauf einiger Jahre tödliche Blutungen bei jungen Mädchen, selbst wenn die Sektion, wie in eigener Beobachtung, nicht die geringste anatomische Veränderung erweist.

Offenkundig liegen manchmal beim Purpuraauftreten verschiedene Ursachen gleichzeitig vor, so daß es sich um eine Konstellation mehrerer genetischer Faktoren handelt. Man kann sehr wohl an lokale konstitutionelle Minderwertigkeit der Gefäße denken.

Es ist nun die Frage, wieweit bei der Vielheit der möglichen Ursachen besonders charakteristische klinische Krankheitsbilder sich herausschälen lassen. In dieser Richtung hat in neuerer Zeit namentlich Glanzmann den Versuch gemacht, 2 Purpuraformen voneinander zu trennen: 1. den Morbus Werlhof und 2. die anaphylaktoide (Frank) Purpura.

1. Bei der ersten Gruppe, dem *Werlhof*, würde die Krankheit vor allem eine Knochenmarksaffektion sein, aus völligem Wohlbefinden und Euphorie hervorgehen. Fieber und anaphylaktoide Zustände wie Gelenkschmerzen, hämorrhagische Nephritis, Kopfweh, Zungenbelag spielten keine Rolle. Die Blutungen wären meist groß, flächenhaft, nicht nur in der Haut gelegen, sondern auch als Hämatome intramuskulär, regellos verteilt. Blutungen aus Mund und Nase würden gewöhnlich vorkommen. Im Blut selbst Tendenz zu Leukopenie und keine Vermehrung der neutrophilen Zellen, große Plättchenarmut. Blutungszeit sehr verlängert.

2. Im Gegensatz dazu würde die *anaphylaktoide Purpura* ein Symptom von Infektionen darstellen, daher mit größeren Allgemeinstörungen, Fieber und Gelenkschmerzen eintreten. Polyneuritische und nephritische Komponenten fände man öfters wie eben bei allen Infektionen. Dazu Leukozytose mit Neutrophilie und vielen Plättchen. Die Blutflecken liegen hier nach Glanzmann nur in der Haut. Sie sind sehr klein, dafür sehr zahlreich und sind symmetrisch angeordnet, ganz besonders häufig an der Streckseite der Unterschenkel.

Bei den Nachprüfungen, wie solche in besonders eingehender Weise von Pfaundler und v. Seth durchgeführt worden sind, hat sich ergeben, daß unzweifelhaft manche richtigen Grundzüge in diesen Gegenüberstellungen vorliegen, daß aber doch die strenge Zweiteilung fast niemals durchgeführt werden kann, und auch nach meiner Erfahrung gibt es kaum einen Fall, der sich restlos dem einen oder anderen Schema einfügen läßt. Offenkundig ist die Vielheit der Erscheinungen eine weit größere und liegt eine wesentlich bedeutendere Variabilität vor. Ganz sicher sind auch längst nicht alle hämorrhagischen Diathesen in diese beiden Gruppen hineinzuzwängen.

Einen bedeutenden Fortschritt stellt dann die Einteilung von Frank dar. Nachdem er zunächst die Hämophilie, die Pseudohämophilie (mit Fibrinogenmangel) und den Skorbut abgetrennt hat, nimmt er folgende Gliederung der hämorrhagischen Diathesen vor:

1. *Essentielle* (benigne) *Thrombozytopenie*: *Morbus Werlhof*. Plötzlicher Beginn aus völliger Gesundheit, abundante Schleimhautblutungen, Suffusionen, Hämatome, kein Fieber, posthämorrhagische Anämie und posthämorrhagische Leukozytose, hochgradige Thrombozytopenie unter 20000 und 10000 Blutplättchen. Frank unterscheidet rezidivierende Fälle, bei denen der Rückfall manchmal erst nach Jahren wiederkommt, und dauernde. Er glaubt, daß auch die erste Beobachtung von Werlhof genügend klar wiedergegeben ist, um in dieses Bild hineingesetzt zu werden, was ich freilich bezweifle. Als weitere charakteristische Befunde erwähnt er: keine Urtikaria, keine Ödeme, keine Glieder- und Gelenkschmerzen, keine Lymphdrüsen, in der Regel keine Milzvergrößerung, Gerinnungszeit des Blutes normal, Blutungszeit sehr verlängert, der Blutkuchen zieht sich sehr schlecht von der Wand des Röhrchens zurück. Die Blutplättchen zeigen auch morphologisch viel Abnormitäten, sie sind oft groß, Riesenplättchen, und ihr Protoplasma erscheint vielfach abnorm. Den Blutplättchen wird eine ganz besondere Bedeutung für die Entwicklung der Krankheit zugeschrieben. Eine Veränderung der Kapillarwand wird aber trotzdem auch noch angenommen, jedoch nur eine sehr leichte Störung, und eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße wird als nicht erwiesen hingestellt. Schon

normale Traumata können nach Frank bei diesem Zustande durch Dehnung und Spannung der Kapillaren als Mikrotrauma zu Blutungen führen.

Die souveräne Behandlung dieser Krankheit ist die zuerst von Kaznelson vorgeschlagene und durchgeführte Milzentfernung. Daraufhin rapider Anstieg der Thrombozyten und auffälligste Besserung des Krankheitsbildes. Alle Blutungen hören wie mit einem Schlage auf. In der Milz findet man in einem Teil der Fälle die Thrombozyten in außerordentlich hoher Zahl. Alsdann ist die Zahl der Knochenmarksriesenzellen im Marke sehr groß. In anderen Fällen ist dieser Befund aber nicht zu erheben. Trotzdem bleibt das Befinden gut, auch wenn nach einer enormen Blutplättchenkrise in einem erheblichen Teil der Fälle die Blutplättchen nahezu wieder auf den früheren Stand von 10 000 bis 20 000 zurückgehen. Ein eigenes Beispiel möge dieses eigenartige, offenkundig scharf umrissene Krankheitsbild belegen.

24jähriger Mann, Heredität und Vorgeschichte ohne Abnormitäten, hatte aber viel mit Benzindämpfen[1]) zu tun, enorm kräftig gebaut, erkrankt im August 1921 an Nasenbluten, Petechien, Zahnfleischblutungen und wird völlig arbeitsunfähig. Nie Fieber, nie Gelenkschmerz, aber allmählich bedeutende Anämie und Abmagerung. Arsen, Gelatine, Koagulen ohne Erfolg. Auf Milzbestrahlung (Reizdosis) nur Besserung des Nasenblutens; aber Rückfälle kommen immerhin auch in der Epistaxis vor. Die spezialärztliche Behandlung führt nicht zum Ziel.

Am 5. I. 1922 Klinikeintritt. Hb. 56%, R. 5400000, Blutplättchen 5400! Gerinnungszeit stets normal. Blutungszeit immer sehr verlängert. Mechanische Lädierbarkeit der Gefäße auf Schlag nicht vorhanden. Rumpell-Leede nur schwach. Weiße Blutzellen stets nur 7000. Zusammensetzung normal. Plättchen oft groß und mitunter enorme Plättchenschwänze.

Aussehen sehr blaß, matt. Zahlreiche Blutungen am ganzen Körper von verschiedener Größe. Zahnfleisch rot, geschwollen, zum Teil geschwürig zerfallen. Alle Milzbestrahlungen, Arsen und Styptika ohne Erfolg.

Nach ungeschicktem Auftreten des Fußes am 4. III. Zerreißung einer Arterie am Oberschenkel. Enormes Hämatom. Umfangzunahme 6 cm, gewaltige Schmerzen. Im Blut Leukozytosis und Erythrophagie der Monozyten!

Für 12 Tage Besserung der hämorrhagischen Diathese, dann aber Wiederbeginn in gleicher Stärke.

24. V. 1922 Operation. Milz 120 g, histologisch keine großen Veränderungen. Kein Eisen, kein Blutpigment, keine Vermehrung von Blutplättchen. Abstriche fast nur Lymphozyten. Milzvene 22 mg Bilirubin, Arterie 17 mg.

Fast kein Blutverlust bei der Operation.

Jetzt sofortiges Hinaufschnellen der Blutplättchen, die stets bei vielen Prüfungen unter 10 000 betragen hatten, auf die enorme Zahl von 1 600 000 und seither stets Werte über 500 000. Völliges Verschwinden der hämorrhagischen Diathese. Zahnfleisch normal. Heilung der Anämie, glänzendes Befinden.

Die Erkrankung erschien mir zuerst als essentielle Thrombozytopenie, weil lange eine Ursache nicht herauszufinden war, bis der Mann dann auf die Benzin-Benzolvergiftung kam. Man ersieht hieraus, daß die Ursachen bei der sogenannten essentiellen Form wohl oft nicht entdeckt werden.

In der Literatur sind bisher 7 Fälle operativ behandelt. Es sind die Beobachtungen von Kaznelson, Frank, R. Schmid, Ehrenberg, Schlüter.

Dieses Krankheitsbild war schon älteren französischen Autoren aufgefallen, so Hayem, Bensaude et Rivet, Denys, die eine gute klinische Beschreibung solcher Fälle von chronischer Purpura gegeben und besonders auch die Nichtauspressung des Blutserums betont hatten. Ich selbst sah 1903 einensolchen Fall, der mit Haut- und Schleimhautblutungen (Darm besonders) mehrere Jahrzehnte verlaufen war und zeitweise eine Blutarmut von 30% Hb. herbeigeführt hatte.

Daß hier eine Knochenmarksaffektion in erster Linie vorliegt, erscheint heute gewiß. Genetisch braucht aber kein einheitliches Leiden vorzuliegen. Beziehungen zu konstitutionellen und innersekretorischen Momenten sind möglich, chronische Intoxikationen und Infektionen aber nicht ausgeschlossen.

[1]) Nach Angabe des Patienten Benzin- und Benzolmischung.

Ganz besonders kommt hier bei der eigenen Beobachtung Benzin und Benzol in Frage.

2. *Maligne und symptomatische Thrombozytopenie.* In diesen Fällen handelt es sich nach Frank fast immer um schwere septische Infektionen mit hohem Fieber. Gifte zerstören die Mutterzellen der Thrombozyten, im Knochenmark die Knochenmarksriesenzellen, und ebenso auch die Leukozyten und die roten Blutzellen. Es handelt sich also vor allem um eine toxische Vernichtung der Leukozyten, um die *Aleukie* von Frank. Experimentell läßt sich dieser Zustand durch Benzol (Selling) und Salvarsan in toxischen Mengen erreichen, klinisch kommt er öfters vor unter dem Bilde einer aplastischen Anämie und außerdem bei großzelligen Hyperplasien der Milz aus dem retikulo-endothelialen System wie bei Kala-Azar, Typhus, hepatolienalen Affektionen. Ulzeröse Stomatitiden sind häufige Erscheinungen der finalen Zustände. Durch kein Mittel ist die Leukozytose anzuregen. Als symptomatische Therapie wird Adrenalin versucht, 10proz. NaCl-Lösung 10—20 ccm, ferner 10proz. $CaCl_2$-Lösung 25 ccm, immer in langsamer intravenöser Zufuhr, oder Calc. lact. 15 g im Tag, Reizbestrahlung der Milz ($^1/_3$ der Erythemdosis bei 28 cm Fokusabstand), oder Koagulen (3—5 ccm der 5proz. Lösung) und Claudentherapie.

Diese Werlhof- und Aleukiekrankheitsbilder belegen die Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark besonders durch die Resultate der Operationen in deutlichster Weise. Unbedingt muß die Möglichkeit einer partiellen Knochenmarksinsuffizienz durch Milzeinfluß zugegeben werden, und zwar handelt es sich vor allem um eine Hemmung der Plättchenbildung.

Da aber in einzelnen Fällen nach der Milzexstirpation die Plättchen nur vorübergehend vermehrt und später doch wieder ganz abnorm tief sind, die Heilung der hämorrhagischen Diathese aber anhält, so sind die Beziehungen offenbar noch viel komplizierter.

Als erwiesen sehe ich aber durch die glänzenden Erfolge der Milzentfernung an, daß das Knochenmark sekundär erkrankt ist und nicht, wie Glanzmann besonders angenommen hatte, primär.

3. *Angiopathien.* Hierher zählt Frank die anaphylaktische Purpura, die bereits oben geschildert worden ist, die er mit der Schoenleinschen Purpura simplex und haemorrhagica und außerdem mit der Henochschen Purpura abdominalis identifiziert. Letztere wäre nur eine besondere Lokalisation von allerdings auffälliger Konstanz. Der Ausdruck anaphylaktoid ist gewählt, weil die Ähnlichkeit mit den Prozessen der Serumkrankheit in die Augen springt.

Die Abgrenzung dieser Gruppe von leichten septischen oder toxischen Purpuraformen erscheint mir allerdings sehr schwierig.

4. Als eine letzte Gruppe wird von Frank die *Endotheliosis haemorrhagica* bei *Sepsis lenta* unterschieden mit den starken Endothelveränderungen (siehe S. 188), mit leichten serösen Gelenkentzündungen, hartem Milztumor und fast stets nachweisbaren Trommelschlägelfingern. Ich selbst habe bei Lentasepsis bisher nur selten Purpura gesehen.

Auch diese Einteilung, so sehr sie einen bedeutenden Fortschritt darstellt, erschöpft nach meiner Ansicht das Purpuraproblem noch lange nicht völlig. Der Henochschen Purpura abdominalis würde ich, wie Pfaundler und v. Seht, eine größere Sonderstellung einräumen, da es sich nicht um eine rein vaskuläre oder nur infektiöse Erkrankung handelt. Sie zeigt sich besonders zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr als Darmkolik mit schleimig blutigen Stühlen, Gliederschmerzen, meist geringen, seltener hohen Fiebern, schwerer Prostration, anfänglich mit Mattigkeit, Appetitverlust, Erbrechen, Empfindlichkeit des Leibes, Puls hoch und oft sehr weich, Glieder- und Ohrenschmerzen. Mitunter fehlt das eine oder andere Hauptsymptom oder es kom-

men sogar abortive Erkrankungen vor. Gelegentlich, in ca. $^1/_3$ der Fälle, erscheint eine Glomerulonephritis. Ausgang stets Heilung.

In eigener Beobachtung konnte das volle Bild bei einem jungen Manne regelmäßig auf kleinste Alkoholdosen ausgelöst werden, und zwar mit der Sicherheit eines Experimentes während einer ganzen Reihe von Jahren.

Auch bei der Purpura abdominalis (Henoch) sieht man ungenügende Plättchenzahl und schlechte Serumausscheidung, wie auch gelegentlich bei infektiösen Purpuraformen. Es geht jedenfalls nicht an, die Einteilung lediglich nach morphologischen Gesichtspunkten durchzuführen; vielmehr sind die klinischen Verhältnisse stark wegleitend.

Daß die Blutplättchen bei manchen Purpuraformen schwer verändert sind, kann man oft sehen. So trifft man Riesenplättchen, Plättchenschwänze, Plättchenwürstchen, Plättchen mit großer, viel breiterer und viel stärker basophiler peripherer Zone und mit abnorm starker Verklumpung in der chromatophilen Substanz oder mit fehlender Zusammenziehung dieser chromatophilen Granulierung in die Innenzone.

Alle diese Veränderungen kommen aber auch sonst vor, und ich sehe sie besonders bei Versagen des Knochenmarkes, wenn bei Myelose in Spätstadien Myeloblastenleukämie auftritt. Auch bei Malaria latens habe ich durchaus ähnliches beobachtet.

Von Bedeutung ist der Franksche Versuch mit der Stauungsbinde und gleichzeitiger Heißluftbehandlung des gestauten Armes. Es treten dann nach Frank bei 30—70 000 Plättchen nur Hautblutungen auf, bei 20—30 000 etwas größere Flecken, unter 20 000 große Suffusionen, unter 10 000 Plättchen aber schon spontan schwere Purpuraerscheinungen.

Diese quantitativen Verhältnisse zeigen, daß bei gewissen Purpuraerkrankungen die Läsion ganz vorwiegend in der Plättchenbildung liegt und man kaum eine parallele Schädigung der Plättchen und der Endothelien annehmen kann.

Die Klassifikation vieler Purpuraerkrankungen und die Differentialdiagnose ist oft recht schwer.

Die Beobachtung von Rosenow mit essentieller Thrombozytopenie ist als Hämaturie in die Klinik eingewiesen worden. Zwei andere Fälle wurden zuerst als Lungenblutungen aufgefaßt.

Ob man auch bei normaler Plättchenzahl und normalen histologischen Plättchenbefunden von Werlhof sprechen darf, ist allermindestens zweifelhaft. Viel eher handelt es sich hier um grundsätzlich und pathogenetisch verschiedene Affektionen trotz der Gleichheit oder weitgehenden Ähnlichkeit des klinischen Bildes.

Bemerkenswert ist eine Beobachtung von Klein, in der ein scheinbar primärer Werlhof trotz schwerster Anämie schon fast völliger Genesung entgegenging, bei einem Rezidiv nach zwei Monaten aber die leukämische Natur des Leidens zum Vorschein kam.

Manche rasch verlaufende Fälle Biermerscher Anämie und der Botriozephalusanämie bieten das Bild des Werlhof.

Recht oft verläuft *akute Leukämie* klinisch *unter dem Bilde des Morbus Werlhof*. Die genaue Untersuchung auf Lymphknoten, Milz, Knochenempfindlichkeit, besonders aber die wiederholten Erhebungen des Blutbefundes sind deshalb bei jedem Werlhof unerläßlich.

Noch immer werden Fälle von Purpura fulminans und Werlhof publiziert, die nach den Sektionsbefunden akute Leukämien sind. Man muß wissen, daß in akuten Erkrankungen die L.-Werte gewöhnlich keine hochgradigen sind, und daß die qualitative Zusammensetzung *der L. ausschlaggebend ist.* Auch können trotz leukämischen Blutbefundes alle Ver-

größerungen der Milz und Lymphknoten fehlen, und erst die sachkundige histologische Prüfung ergibt das Wesen der Krankheit.

Es muß daher dieses Gebiet des tödlichen Werlhof bakteriologisch, klinisch und hämatologisch-histologisch bearbeitet werden. Viele Angaben der bisherigen Literatur sind wertlos, da bisher diejenigen Gesichtspunkte gefehlt haben, die den scheinbar negativen Befund doch zu einem positiven gestalten. Auch ein bakteriologischer Befund allein ist noch nicht sicher beweiskräftig, da es sich um sekundäre Infektion handeln kann.

In der *Therapie* aller Purpurafälle spielen Transfusionen von Normalblut (am besten mit Zitrattechnik), Injektionen von Normalserum, Koagulen, Clauden, Gelatine, intravenöse Injektion von 10proz. NaCl-Lösung 5—10 ccm, evtl. wiederholt und Kalkbehandlung die wichtigste Rolle; ferner ist für bestimmte Fälle chronischer hämorrhagischer Diathese die Milzexstirpation die heute glänzende Erfolge gebende Behandlung. Bei Henochscher Purpura wirkt oft Atropin und Kalktherapie sehr günstig.

In manchen Fällen wirkt Arsen als Mittel, das Knochenmark zu vermehrter Tätigkeit anzuregen. Koagulen und Clauden wirken lokal und erzeugen eine Gefäßkonstriktion. Sie haben keinen direkten Einfluß auf die Gerinnung.

Skorbut.

Über Skorbut liegen nur wenige genaue Blutuntersuchungen vor. Die Anämie ist in ihrem Grade verschieden und von den Blutverlusten abhängig. Uskoff sah die R.-Zahl bis 3,5, Senator in einem letalen Falle bis 0,75 und Hb. bis 11% herabgehen. Wie bei fast allen schweren Schädigungen der Erythropoese sinken die Hb.-Werte zumeist tiefer als die R.-Zahlen.

Bierich findet schon bei leichten Fällen Schädigung der roten und weißen Zellen, anfänglich hoher F.-I., oft Plättchenmangel, Aniso-Poikilozytose und etwas verlangsamte Gerinnung.

Uskoff notiert ansehnliche Leukozytosen, 20—47 000; auch Senator berichtet von starker neutrophiler Leukozytose bis 60 000, dabei einige Myelozyten, zahlreiche Normoblasten, vereinzelt Megaloblasten. Bei der Sektion erwiesen sich Milz und Lymphknoten als normal. Das rote Knochenmark enthielt viele Lymphoidzellen. In eigener Beobachtung fehlte eine Erhöhung der L. dauernd, und vermißte ich alle abnormen Formen.

Bei allen skorbutischen Erscheinungen muß das Blut genau untersucht werden; denn vielfach setzen Leukämien klinisch wie Skorbut ein und geben natürlich eine ganz andere Prognose.

Beim kindlichen Skorbut (Barlowsche Krankheit) mit subperiostalen Blutungen neben oft starker hämorrhagischer Diathese können schwere Anämien entstehen. Senator deutete das Leiden als aplastische Affektion des Knochenmarkes, da er wenig kernhaltige Zellen und schwere Anämie sah. Im allgemeinen ist auch die Reaktion des Knochenmarkes eine geringe und langsame. E. Fränkel bestreitet die Aplasie des Markes nach seinen Befunden aufs entschiedenste.

In letzter Zeit ist sogar abnorm hohe R.-Zahl für Barlow mitgeteilt worden.

Freund hat die genauen morphologischen Blutbefunde der Literatur gesammelt. Es sind alles Ergebnisse ohne Besonderheiten. Oft ist die Anämie mäßig. Leukozytose kommt vor, kann aber auch fehlen; einige Myelozyten sind für kindliches Blut nicht überraschend. Auch ich sah bisher keine auffallenden histologischen Blutbilder.

Von Wichtigkeit ist hier eine Veränderung des Knochenmarkes, auf die ich zuerst, 1897, hingewiesen habe, und die allgemein bestätigt worden ist, nämlich das Vorkommen von zellarmem Fasermark. Looser sucht diese Erscheinung als sekundäre zu deuten; doch ist dies unwahrscheinlich und wird von Schmorl mit gewichtigen Gründen bestritten.

Hämophilie.

(Siehe auch Kapitel Blutgerinnung.)

Bei dieser selbständigen und von den hämorrhagischen Diathesen streng zu trennenden Krankheit spielt bekanntlich die Vererbung die entscheidende Rolle. Nach den neueren Statistiken von Lossen und Sahli sind die Bluter ausschließlich Männer. Goodall gibt das seltene Vorkommen bei Frauen an. Klinger hält die Zahl der Frauen für weit größer, als bisher angenommen. De Boris zählt viele atypische Erkrankungen bei Frauen zur Hämophilie, ebenso Klinger und Bucura.

Der gesicherte Nachweis einer weiblichen Hämophilie steht bisher völlig aus. Prüft man die geschilderten Fälle, so fehlt ihnen das hereditäre Moment. Das Konstitutionelle des Leidens, das sich in der Vererbung ausprägt, ist aber von der grundsätzlichsten Bedeutung. Prinzipieller kann ein Befund nicht sein, als daß er schon durch die *Gene des Keimplasmas präformiert* ist. Demgegenüber fallen relativ häufige oder auffällig starke und dem Stillen wenig zugängliche Blutungen nicht stark ins Gewicht.

Das Gen der Hämophilie ist in besonderer Weise an die Gene der männlichen Keimanlagen gekoppelt und kann dort dominant werden, während es beim weiblichen Geschlecht rezeptiv bleibt.

Prüft man die sog. weibliche Hämophilie, so trifft man nur Äußerungen der hämorrhagischen Diathese. Geradezu typisch ist das Fehlen von Hämarthros, der eine so klassische Manifestation echter Hämophilie darstellt. Wir finden also auch klinisch bei der Frau nur atypische Fälle, diese aber ziemlich zahlreich, nie aber wirklich Typisches. Darin liegt meines Erachtens ein zweites Moment, das die Existenz einer weiblichen Hämophilie ganz unwahrscheinlich macht.

In eigener Beobachtung mit Verdacht auf weibliche Hämophilie war immerhin die Gerinnungszeit (15 Min.) stark verlängert. Solche Befunde sind aber unspezifisch, siehe Basedow, und nicht imstande, das vorliegende Leiden in den Kreis der Hämophilie hineinzuziehen.

Genaue histologische und physikalisch-chemische Untersuchungen des Blutes fehlten lange Zeit völlig; erst Sahli hat diese Lücke ausgefüllt und gezeigt, daß das Blut morphologisch so gut wie normal ist und nur öfters eine Tendenz zu Lymphozytose und zu etwas hohen Werten für Eos., sowie zu bedeutend erhöhten Zahlen für Mastzellen aufweist. Die Blutplättchen selbst sind reichlich vorhanden.

Das größte Interesse muß den Verhältnissen der Blutgerinnung zukommen, deren außerordentliche Verzögerung seit langer Zeit für Hämophilie bekannt ist; indessen haben erst die Untersuchungen Sahlis, dann auch die von Morawitz und Nolf, unser Wissen vertieft.

Sahli hat den Nachweis erbracht, daß ein Unterschied gemacht werden muß zwischen der extravaskulären Gerinnung, wie sie bei der gewöhnlichen Untersuchung auf Gerinnungszeit geprüft wird, und der vaskulären Gerinnung, die im Organismus des Kranken schließlich zum Verschluß des blutenden Gefäßes führt. Während Sahli nämlich die extravaskuläre Gerinnung in den Zeiten zwischen den Blutungen als sehr vermindert traf, wurde sie im Verlauf einer Hämophilieblutung immer kürzer und zuletzt normal; aber dennoch hörte die Blutung nicht auf, weil eben die vaskuläre Gerinnung doch nicht normal geworden war.

Diese Verhältnisse werden heute durch die Probe auf die Blutungszeit (s. diese) geprüft.

Sahli schloß daher auf eine abnorm geringe Produktion von Thrombokinase durch das Endothel der Gefäße bei der hämophilen Blutung, und Mora-

witz und Lossen erhielten durch Zusatz von Thrombokinase in Form von Gewebssaft einer menschlichen Niere zu hämophilem Blute eine deutliche Gerinnungsbeschleunigung. Sahli zeigte ferner durch Zusatz von normalen Blutkörperchen stark beschleunigte Gerinnung des hämophilen Blutes, während die hämophilen Blutkörperchen das nur in geringem Maße zustande bringen. Es liegt also nach Sahli bei der Hämophilie ein Defekt in der chemischen Beschaffenheit der Blutelemente vor und außerdem als parallele Erscheinung ein Defekt in der chemischen Beschaffenheit der Endothelien.

Klinger sucht die Hämophilie anderen hämorrhagischen Diathesen, aber meiner Ansicht nach zu Unrecht, näher anzugliedern. Er unterscheidet traumatische oder Gelegenheitshämophilie, die nie spontan blutet, und hämorrhagische Hämophilie mit schubweisem Nasenbluten, Mukosa- und Hautblutungen, dazu Gelenksblutungen. Zwischen beiden Gruppen nimmt er Übergänge an und dazu noch Grenzfälle zu den hämorrhagischen Diathesen, und sucht die klinische und symptomatologische Einheit der Krankheit zu erschüttern.

Nach Klinger sind Fibrinogen und lösliche Kalksalze in normaler Menge da, dagegen ist das Thrombin (Prothrombin) wegen ungenügender Proteolyse vermindert; Antithrombine fehlen, wie alle Autoren angeben. Auch die Plättchen erklärt Klinger im Gegensatz zu Fonio als vollkommen vollwertig bei der Prüfung ihrer Extrakte auf die Gerinnungsaktivität. Er bestreitet auch eine besondere Beschaffenheit der Gefäßendothelien. Die ganze Nolfsche Gerinnungslehre hält er für unrichtig. Für die Behandlung ist daher nach Klinger eine Steigerung proteolytischer Faktoren nötig, um das Übergewicht gegenüber den fibrinogenlösenden Momenten zu erringen.

Gegen die bedeutsame Rolle der Endothelien spricht nach Klinger der sofortige Erfolg einer Bluttransfusion, ein Argument, das mir nicht zwingend erscheint. Dagegen wird für die hämorrhagische Diathese bei Hämophilie eine besondere Abnormität der Gefäßwände angenommen.

Die Gerinnung des hämophilen Blutes ist oft, besonders bei größerer Menge und in größeren Kölbchen, enorm verzögert, und zwar kann es viele Stunden bis zum Beginn der Gerinnung dauern. Die verzögerte Fibrinbildung halte ich für unerläßlich für die Diagnose; aber dies ist nur ein charakteristischer, kein spezifischer Befund.

Eigene Beobachtung: Hämophilie. Knabe, 12 Jahre alt. — Typische Hämophilie seit Jahren mit Gelenksblutungen, starken Zahnfleischblutungen beim Zahnwechsel, Hautblutungen auf geringe Traumata. Morphologisches Blutbild normal. Heredität nicht nachweisbar. Blutentzug alle 2 Monate, meist von sehr gutem Erfolg.

Blutgerinnungszeit nach Bürcker: Erste Fäden 20 Min. (normal 5 Min.).

Blutgerinnungszeit nach Klinger-Herzfeld: 1. Glasschälchen: Erste Fäden 50 Min. (7 Min. normal). Gerinnsel 2 Std. 30 Min. (15 Min. sonst als normal). 2. Paraffinschälchen: Erste Fäden 2 Std. 15 Min. (normal 10 Min.). Gerinnsel 4 Std. 30 Min. (normal 30 Min.).

Das Aderlaßblut gerinnt auffallend lang nicht und scheidet sich in eine blutkörperchenhaltige Bodenschicht und eine darüber stehende Plasmaschicht. Erst nach $4^1/_2$—5 Std. setzt die Gerinnung ein.

Das Serum der Hämophilieleidenden enthält genug Kalzium und genug Fibrinogen.

Wenn großer Fibrinogenmangel besteht, so spricht man von Pseudohämophilie. Jedenfalls müssen solche Beobachtungen als etwas anderes abgetrennt werden.

Das Serum enthält keine die Gerinnung hemmenden Körper; denn das Serum der Hämophilie beschleunigt die Gerinnung bei Zusatz zu normalem Blut genau wie normales Serum (Sahli, Schlößmann, Morawitz, Nolf); also liegt der Fehler am Thrombin oder Thrombogen. Nach der Gerinnung zeigt aber das Serum immer noch reichlich Thrombin; es kann daher nicht an Prothrombin fehlen; daher wird Thrombokinasemangel (Thrombozym Nolf) angenommen. Nach Sahli wäre es der Mangel einer bestimmten Kinase, der-

jenigen aus den Gefäßwand- und Blutzellen. Auch Nolf nimmt minderwertige Anlage und Tätigkeit der Gefäße und der Zellen des Blutes an. Statt Kinasen nach der Fermenttheorie kann man bei chemischer Auffassung der Veränderungen von Aktivatoren reden. Außer der abnormen Beschaffenheit des Blutes muß noch eine abnorme Verletzbarkeit der Gefäße bestehen. Ohne diese letztere kommt man zur Erklärung der Hämophilie nicht aus, so wenig wie bei den hämorrhagischen Diathesen.

Hochinteressant erscheint mir die allseits festgestellte Tatsache, daß die Gefahren der Hämophilie und die Blutungen mit den Jahren stark abnehmen und z. B. nach dem 30. Jahre wohl keine Verblutung mehr vorkommt. Der Körper muß also den Defekt doch noch ausgleichen können. Wie das möglich ist, dafür fehlen uns heute noch alle Vorstellungen. Von vielen Seiten wird bereits an Funktionen endokriner Organe bei diesen Störungen und deren Ausgleich gedacht.

Therapie: Auf Grund seiner theoretischen Ansichten empfiehlt Sahli, die hämophile Blutung mit frischem, normalem Blutserum an der blutenden Stelle zu behandeln, außerdem durch Injektion von frischem menschlichen Serum Antikinase und auf diesem Umweg Kinase zur dauernden Beeinflussung der Krankheit zu erzeugen, ferner durch Blutentzug durch die ungefährliche Venenpunktion von Zeit zu Zeit eine reaktive Thrombokinasenanreicherung zu erzielen.

Seruminjektionen sind auch sonst (Weil 1905) empfohlen; doch sind die experimentellen Versuche und die klinischen Erfahrungen Schlößmanns nicht günstig ausgefallen. Nolf empfiehlt die Injektion von 10 ccm einer 5proz. sterilen Witte-Peptonlösung.

Gelatinetherapie, rein oder als Kalzine (Merk) in Verbindung mit Kalzium, hat bisher keine Erfolge erzielt, und die Ergebnisse der Kalziumbehandlung sind keine bedeutenden und nicht entfernt so schöne wie bei cholämischen Blutungen (Schlößmann). Gute lokale Wirkung bei der Blutung verzeichnet Schlößmann von Strumapreßsaft, Fonio und Kocher von Koagulen. Dieses wie das Clauden (Lungenextrakt) enthalten Lipoide und andere nach Klinger die Proteolyse begünstigende Substanzen.

Empfohlen ist auch die Anwendung von hypertonischer NaCl-Lösung (Baranyi), ferner die Milzbestrahlung, von der Neuffer Erfolge in 5 Fällen sah.

Von der Transfusion von Normalblut sah Schlößmann einen ganz auffälligen sofortigen klinischen Erfolg und eine Verkürzung der Blutgerinnung. Ganz analog erwies sich die Transfusion als lebensrettend in einer Beobachtung von Klinger und Stierlin (1917).

Am geeignetsten ist die Transfusion von *Zitratblut*. Man fängt das Blut in einem sterilen Glaszylinder in $2^1/_2$proz. Natriumzitratlösung auf und verwendet einen Teil Zitratlösung auf 10 Teile Blut. Am besten werden 100 oder 200 ccm Blut für die Transfusion verwendet und also in 10 oder 20 ccm Zitratlösung aufgefangen.

Prophylaktisch empfiehlt Sahli wie auch Klinger von Zeit zu Zeit eine Blutentziehung durch Venenpunktion.

Gewisse lokale hämorrhagische Diathesen wie diejenige der Nieren (Senator) oder des Uterus bei der Menstruation junger Mädchen gehören nicht zur Hämophilie. In eigener Beobachtung führten die enormen menstruellen Blutverluste zu schwerster Anämie und schließlich zum Verblutungstod (Sektion: keine anderen Befunde). In einem anderen Falle war die Gerinnung eher beschleunigt, die Plättchenzahl enorm, das rote und weiße Blutbild fast normal, das Serum hell. Analoge Beobachtungen haben Koch und Klein, Halipré, de Boris mitgeteilt.

Literatur über hämorrhagische Diathesen und Hämophilie.

Viele Literatur über Henochpurpura bei Schulz.

Addis, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1911, S. 427. — De Albertis, Rif. med. 1909 (Skorbut). — Alexander, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 50. — Allacia, Fol. haematol. 1904, S. 33. — Aperlo, Policlinico 1920, S. 1148 (beim Jodoform). — Aschoff u. Koch, Skorbut. Jena 1919. — Baranyi, Jahrb. f. Kinderheilk. **90**, 1. 1919. — Bauer, Arch. f. Kinderheilk. **44**. 1906. — Baum, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **20**. 1909. — Bedson, Kongr. Zentralbl. **21**, 35. — Benecke, Therap. d. Gegenw. 1917; Inaug.-Diss. Berlin 1917; Fol. haematol. **21**. 1917. — Bensaude, Cpt. rend. de la soc. de biol. 23. I. 1904; Gaz. hebd. de méd. chir. **65**. 1897. — Bensaude et Rivet, Arch. gén. de méd. 24. I. 1905; Presse méd. 1906, S. 469. — Berg, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 311; **85**. — Bessau, Jahrb. f. Kinderheilk. **84**. 1916. — Bierich, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 151. 1919 (Skorbut). — Bircher, Med. Klin. 1910, Nr. 15. — De Boris, Semaine méd. 1905. — Bottaro, Kongr. Zentralbl. **13**, 341. — Braemer, Inaug.-Diss. Königsberg 1919 (Thrombopenie). — Brandt, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 646 (Barlow-Polyglobulie bis 11, 69 R. — Res. gesteigert); Arch. f. Kinderheilk. **67**, 395. 1919. — De Bruin, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1902. — Bucura, Hämophilie beim Weibe. Monogr. Hölder 1920. — Bulger, Kongr. Zentralbl. **18**, 180. — Bulloch a. Fildes, Haemophilia. London 1911. — Demmer, Fol. haematol. A. **26**, 74. 1920. — Denecke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 248. 1920; Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1920, März. — Denys, Ziegl. Zentralbl. 1893, S. 174; La cellule **3**, 5, 1. 1887. — Deykwitz, Inaug.-Diss. München 1919; Fol. haematol. A. **25**, 153. 1920. — Doebeli, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1908, Nr. 9. — Dünner, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1569. — Duke, Arch. of internal med. 1912, S. 445; 1913, S. 100; Journ. of the Americ. med. assoc. 1910, S. 1185; Journ. of exp. med. 1911, S. 265. — Dünner, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1569. — Dusch u. Hoche, Festschr. f. Henoch. Henochsche Purpura. Berlin 1890. — Ehrenberg, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **51**, 99. 1920. — Eichhorst, Med. Klin. 1912, S. 7; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 614. 1912. — Esmein, Arch. des malad. du coeur 1908, S. 532. — Esser, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 17 (Barlow). — Faisans, Inaug.-Diss. Paris 1882 (Purpura). — Fonio, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1913; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1914; Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16; Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 44 (Koagulen); Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 77. 1920. — *Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 18, 19, Aleukie Nr. 37 u. 41; 1916, Nr. 21, 37, 41; 1916, S. 555; 1917, S. 573; Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1062, Monogr. in Noorden-Pirquet; Zeitschr. f. klin. Med. **88**. 1919. — Frankel, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **8**. — Freund, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **86**. 1905. — Garin, Rif. med. 1920, S. 952 (bei Tuberkulose). — Giroux, Inaug.-Diss. Paris 1903 (Purpura), Lit. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**, **84**. 1916; **88**. 1918, 1 (hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie); **91**, 391. 1920 (anaphylakt. Purpura). — Glaser, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5. — Goldstein, Arch. of internal med. **27**, 1. 1921. — Goodall, Scot. med. journ. 1905. — Gougerot et Salin, Arch. des malad. du coeur 1911, S. 86. — Gragert, Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, S. 1569. — Grandidier, Hämophilie. Leipzig 1877. — Graw, Inaug.-Diss. Berlin 1917 (Hämophilie). — Gressot, Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 194. 1912 (Hämophilie). — Gruß, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 49. — Grütz, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 53 (ob Leukämie? Transf.). — Halipré, Kongr.-Zentralbl. **3**, 466. — Hamm, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 904 (Koagulen). — Hampeln, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 662. — Hastings, Americ. journ. 1905. — Hayem, Presse méd. 1895, S. 233 (Purpura); Cpt. rend. de la soc. de biol. **53**, 45. 1901 (Retraktilität). — Hecht, Jahrb. f. Kinderheilk. **65**. 1907. — Hecker, in Pfaundler-Schloßmann, Handb. — Henke, Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 198, 1921. — Henoch, Berl. klin. Wochenschr. 1874 (Purpura abdominalis). — Herzog, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1323 (Transfusionserfolg). — Herzog u. Roscher, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 347. 1921. — Heß, Arch. of internal med. **17**, 203. 1916. — Heubner, Berl. med. Ges. 11. III. 1903 u. Disk. — Hirsch, Med. Klin. 1921, S. 561 (traumatische Purpura). — Hirschfeld, Therap. d. Gegenw. 1916, Nr. 4. — Howel, Arch. of internal med. **13**. 1914 (Hämophilie). — Hurwitz, Americ. journ. 1917, S. 689 (Theorie). — Jerosch, Med. Klin. 1920, S. 1058. — Jschreyt, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **66**, 211. 1921. — Katsch, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 897 (Purpura). — *Kaznelson*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, **87**, **88**. 1919; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 1919; Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 114; Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 1451 (Milzexstirpation). — Keisman, Med. Klin. 1921, S. 72 (splenogene Thrombopenie, Operation, Heilung, Gaucher??). — Kirch, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 1226. — Kleeblatt, Bruns Beitr. **120**, 412. 1920 (Purpuraprobleme); Therap. Halbmonatsh. 1920, S. 626. — Klinger, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 51; Zeitschr. f. klin. Med. **85** (Hämophilie), Lit.! 1918; Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 34 (Zitrat-

technik); Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**. 1919. — Koch, Blutkrankheiten. Stuttgart 1889. — Koch u. Klein, Gynäkol. Rundschau **6**, 597. 1912 (weibliche Hämophilie). — Körber, Inaug.-Diss. Leipzig 1913. — Kottmann u. Lidsky, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 13 (Hämophilie). — Labbé, Rev. de méd. 1908 (Hämophilie; Serumtherapie); Arch. des malad. du coeur 1911, S. 24. — Labor, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 29 u. 34 (Skorbut). — Lange, Med. Klin. 1920, S. 1055. — Leclerc et Chalier, Lyon méd. 1912. — Ledingham, Lancet 1914, 1915. — Leitner, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 31 (Skorbut). — Lenoble, Semaine méd. 1904; Arch. de méd. expérim. 1903 u. 1905; Cpt. rend. de la soc. de biol. 8. I. 1904; Arch. des malad. du coeur. 1913, S. 313; 13. franz. Kongr. 1912. — Levy, Zeitschr. f. klin. Med. **83** (bei Sepsis). — Lieven, Zentralbl. f. Gynäkol. 1919, Nr. 22 (weibliche Hämophilie). — Lindvall, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. **4**. 1915. — Litten, Nothnagels Samml. **8**; Dtsch. Klin. **3**. 1903. — Lommel, Zentralbl. f. inn. Med. 1908, Nr. 27. — Looser, Jahrb. f. Kinderheilk. **62**. — Lossen, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **76**. 1905. — Lust, Jahrb. f. Kinderheilk. **75**, 663. 1912. — Luzzato, Kongr. Zentralbl. **16**, 492. — Mathis et Leger, Fol. haematol. **12**, 200 (Skorbut). — Merklen et Tixier, Gaz. des hôp. 9. I. 1908 (Barlow). — Minkowski, Med. Klin. 1919, S. 1243 (Theoretisches über hämorrhagische Diathese). — Minot, Americ. journ. **152**. 1916. — Montanus, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 289. — *Morawitz, Jahresk. f. ärztl. Fortbild.* **1919**; Med. Klin. 1920, S. 1285; Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 339 (Skorbut). — Morawitz u. Bierich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **56**. 1906 (cholämische Blutungen). — Morawitz u. Lossen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94** (Hämophilie). — O. Moritz, Petersb. med. Zeitschr. 1914 (nach Genitalblutungen). — Mosse, Naturf.-Vers. 1904; Festschr. f. Senator 1904. — Müller-Heß, Ärztl. Sachverst.-Ztg. 1920, S. 257 (nach CO-Vergiftung). — Munter, Inaug.-Diss. Berlin 1918. — Naegeli, Ziegl. Zentralbl. 1897. — Neusser, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 40. — Nobécourt usw., Arch. de méd. des enfants 1913 (Barlow); Soc. de méd. hôp. 1910. — Nolf, Rev. de méd. 1909, S. 841; 1910, S. 19 (Hämophilie). — Nolf u. Herry, Rev. de méd. 1909 (Hämophilie). — Opitz, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 150 (Pseudohämophilie durch völligen Fibrinogenmangel) — Osler, Brit. med. journ. 1914. — Peters, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 35 (weibliche Hämophilie). — Peutz, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 75. — *Pfaundler-Seht, Blutungsübel. Zeitschrift f. Kinderheilk.* **19, 225—380. 1919.** — Pribram, Prag. med. Wochenschr. 1911, Nr. 10. — Pyszkosky, Inaug.-Diss. Breslau 1919 (Thrombopenie). — Rabe u. Salomon, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 240. 1920 (Hämophilie; Fibrinogenmangel). — Radovici, Paris méd. 1921, S. 167 (Hämophilie). — Risel, Zeitschr. f. klin. Med. **58**, 163. 1906. — Rommel, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 33. — Rorbach, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 185. — Rosenblath, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **39**. 1903. — Rosenfeld, Arch. of internal med. 1921, S. 465. — Rosenow, Med. Klin. 1913, S. 1677 (Purpura abdominalis); Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 810. — Rosin, *Hämophilie. Hämorrhagische Diathese, in Kraus u. Brugsch.* **1920.** — Roubier, Arch. des malad. du coeur. 1920, S. 448. — *Sahli, Zeitschr. f. klin. Med.* **56. 1905.** *Lit. Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **99. 1910.** — Saxl u. Melka, Med. Klin. 1917, Nr. 37. — Schlößmann, Bruns Beitr. **79**. 1912 (Hämophilie); Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1063. — Schlüter, Inaug.-Diss. Berlin 1917 (Thrombopenie, Milzexstirpation). — Schmidt, Inaug.-Diss. Berlin 1918 (bei Infektion). — R. Schmidt, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 959 (Milzexstirpation). — *W. Schultz,* Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 208 (orthostatische Purpura); Ergebn. d. inn. Med. **16**. 1919. — Schwarz u. Ottenberg, Americ. journ. **116**, 17. 1910 (bei Neugeborenen). — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 501. — Sieben, Med. Klin. 1921, S. 105 (Ca-Therapie). — Spietschka, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**. 1891. — Stahl, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 53. 1920 (große Bedeutung des Plättchenmangels für hämorrhagische Diathese bestritten). — Starker, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. 1919 (Hämophilie). — Steiner, Inaug.-Diss. Würzburg 1918 (Hämophilie). — Steiger, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 1749; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 321. 1917. — Stepp, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 37. — Tancré, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 367 (Thrombopenie). — Trembur, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **20**. 1909; **22**. 1910. — Urizio, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 46 (Skorbut). — Uskow, Zentralbl. d. med. Wiss. 1878. — Vines, Kongr. Zentralbl. **13**, 342. — Vogel, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910 (Hämophilie). — Walther, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 413 (Hämophilie). — Wassermann, Fol. haematol. **23**, 1. 1918 (Skorbut). — Weil, Soc. de méd. hôp. 2. XI. 1906; Soc. de chir. 6. III. 1907; Trib. de méd. 12. I. 1907; Presse méd. 18. X. 1905; Semaine méd. 1905, Nr. 44. — P. E. Weil, Kongr. Zentralbl. **14**, 198 (chronische Purpura). — Weil et Boye, Cpt. rend. de la soc. de biol. 30. X. 1909. — Welsch, Fol. haematol. **12**, 144. — Wittgenstein, Inaug.-Diss. Berlin 1919 (Thrombopenie). — Widmer, Med. Klin. 1917, Nr. 39. — Wolfer, Inaug.-Diss. Zürich 1907 (Barlow). — Wynhausen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92** (Barlow).

Die Leukämien.

Historisches und ältere Auffassungen über Leukämie.

Als Virchow im Jahre 1845 die Leukämie als besondere Krankheit der blutbildenden Organe erklärt und von der Pyämie abgegrenzt hat, da offenbarte sich das Genie seines Geistes, das intuitiv das Richtige herausfand. Ja intuitiv, denn alle Argumente in der Begründung der neuen Krankheit waren falsch. Virchow hatte nämlich die irrige Auffassung, daß die Leukämiezellen den gewöhnlichen Blutzellen und Eiterkörperchen gleich seien, und daß nur die Dauer der Vermehrung der Leukozyten im Gegensatz zur Leukozytose das Besondere der Leukämie darstelle. Die an sich richtige Argumentation, daß nirgends eine Quelle der Eiterung gefunden werden konnte, war ja auch kein Gegengrund gegen Sepsis.

Heute wissen wir, daß pathologische und unreife Zellen das Leukämieblut charakterisieren, daß die Konstanz der Leukozytenvermehrung kein unbedingtes Erfordernis für die Diagnose ist, und daß eine bestimmte Gewebswucherung das Wesen des Leidens ausmacht.

Es mußte daher anfänglich die Abgrenzung der Leukämie, wie Virchow selbst schreibt (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 5, 95), schwer fallen, und eine ganze Reihe der zuerst, ja sogar der von Virchow selbst publizierten Leukämiefälle sind ganz andere Affektionen gewesen.

Auf Grund der Zellanalyse unterschied der Altmeister der Pathologie schon im Jahre 1853 zwei Arten von Leukämien: eine lienale, zuerst entdeckte, mit großen Blutkörperchen (die heutige myeloische) und eine lymphatische mit „freien Kernen“ ($\mathfrak{L}$. bei Essigsäurezusatz).

Für den Ursprung der lienalen Leukämie aus der Milz schienen sog. Milzstoffe zu zeugen, namentlich das Hypoxanthin, das Scherrer in der Milz und im leukämischen Blute gefunden hatte. Längere Zeit wurde auf diese chemische Diagnose besonderer Wert gelegt, bis Salkowski das Beweisende dieser Argumentation über den Haufen warf.

Ein großer Fortschritt für die Leukämieforschung resultierte aus den Arbeiten von Neumann, der das Knochenmark bei Leukämie verändert fand, und eine dritte Art der Leukämie, die myelogene, aufgestellt hat. Später wies er mit größter Schärfe darauf hin, daß das Knochenmark in jedem Falle erkrankt ist, und es schien allmählich die myelogene Leukämie die anderen Formen in sich zu absorbieren.

Klinisch unterschied man nach der Stärke der Organaffektionen:

1. eine lymphatische Form mit großen Lymphknoten,
2. eine lienale Form mit riesigem Milztumor,
3. eine myelogene Form mit Knochenmarksveränderungen.

Außerdem mußten Kombinationen zugelassen werden; denn gerade die lienale Form wies schwere Knochenmarksveränderungen auf.

Ein gewisse Schwierigkeit bot auch die Abgrenzung der Leukämie von starken Leukozytosen; so rechnete man von 50 000 L. an eine Affektion als Leukämie, was aber gänzlich unstatthaft ist, weil, wie nun die Untersuchungen Ehrlichs zeigten, in erster Linie die Art der Zellvermehrung, nicht die Zahl maßgebend ist. Danach ergeben sich:

1. eine lymphatische Leukämie mit Vermehrung der $\mathfrak{L}$.;
2. eine myelogene Leukämie mit Vermehrung der Knochenmarkszellen und ihrer Abkömmlinge im Blute.

Die Milz schied damit zunächst als genetischer Faktor aus, indem die frühere lienale Form sich durch Myelozyten bedingt herausstellte und damit nach ihrem Wesen als eine myelogene erklärt werden mußte.

Ehrlich erklärte die Art der Zellproduktion, nicht die Größe der affizierten Organe als maßgebend, sonst müßte man bei gewaltigen Leberschwellungen auch von der hepatogenen Form reden.

Als Ausgangspunkte der Leukämie sah Ehrlich zunächst die Lymphknoten und das Knochenmark an, und je nach der Art der Wucherung würde dann die Milz entweder von $\mathcal{L}$. oder von Knochenmarkszellen besiedelt. Später sprachen gewisse klinische Beobachtungen, Fälle von Walz, Pappenheim und Dennig dafür, daß auch $\mathcal{L}$.-Leukämien vom Knochenmark ausgehen können. Daraufhin ließ Ehrlich die Organe als Quellen der Leukämie bei der Namengebung ganz beiseite und unterschied *nach der Art der Gewebswucherung*:

1. eine lymphatische Leukämie durch Wucherung lymphatischen Gewebes, evtl. auch vom Knochenmark ausgehend;
2. eine myeloide Leukämie mit Wucherung des myeloiden Gewebes.

Damit war das Wesen der Leukämie annähernd richtig erfaßt; aber zahlreiche schwer zu klassifizierende Einzelfälle schienen auch diese Einteilung wieder in Frage zu stellen, dem Dualismus der Zellen wie ihrer Gewebe bedrohlich zu werden und die ganze Ehrlichsche Lehre zu erschüttern.

Aus der drohenden Verwirrung und Verflachung retteten weitere zytologische und histogenetische Studien, die gerade hier sich als absolut unerläßlich erwiesen haben.

Ich stellte 1900 den Begriff der Myeloblasten als ungranulierte lymphozytenähnliche Zellen des myeloischen Gewebes und die Myeloblastenleukämie als Unterart der myeloischen auf. Damit konnten jene Beobachtungen eine sichere und histologisch befriedigende Erklärung finden, bei denen lymphatische Follikel unbeteiligt getroffen werden, aber lymphoide (lymphozytenähnliche) Zellen in den Organen wuchern und im Blute auftreten. Auch war damit verständlich geworden, warum vor dem Tode und bei Verschlimmerungen ungranulierte Zellen an Stelle der Myelozyten auftauchten; denn die Annahme eines Überganges der myeloischen Leukämie in eine lymphatische birgt für jeden pathologisch-anatomisch geschulten Mediziner große innere Unwahrscheinlichkeiten in sich.

In der Folgezeit stellte es sich dann heraus, daß alle akut verlaufenden myeloischen Leukämien und fast alle Chloroleukämien von vornherein als Myeloblastenleukämien auftreten, während chronische Fälle, besonders bei Verschlimmerungen und vor dem Tode, zu sekundären Myeloblastenleukämien führen.

Die Lymphadenosen galten seit langer Zeit als Allgemeinaffektionen im Anschluß an die Kundratschen Forschungen über Vegetationsstörungen, d. h. diese Krankheiten ergreifen nicht einzelne Organe, z. B. die Lymphknoten, sondern das ganze lymphatische Gewebe im Organismus, und es entstehen danach und ebenso auch nach den Forschungen von Walz die lymphatischen Neubildungen autochthon an Ort und Stelle aus Lymphknoten und Milz, aber auch aus den kleinsten Knötchen des sog. diffusen $\mathcal{L}$.-Gewebes.

Auf Grund dieser Arbeiten (Kundrat, Walz) und eigener Studien erklärte daher Pinkus bei der Bearbeitung der Leukämien in der Nothnagelschen Sammlung, daß die Einteilung der Leukämien nicht nach den Organen als den Ursprungsstellen, sondern nach den Geweben zu erfolgen habe. Er unterschied deshalb, da er „zwei streng zu trennende Gewebe" annahm, eine lymphatische Leukämie als eine „Allgemeinaffektion" und „Gewebskrankheit" des „lymphatischen Gewebes" und eine myeloide als Erkrankung des Knochenmarks.

Die myeloide Leukämie blieb also bei Pinkus noch eine Organkrankheit, weil „das wahre Myeloidgewebe normalerweise auf das Knochenmark beschränkt zu sein scheint". Immerhin ist auch diese Krankheit bereits von Pinkus als Gewebskrankheit und damit als Systemaffektion bezeichnet worden. Für die leukämischen Neubildungen an anderen Orten wurde eine örtliche autochthone Genese nur für die *L*.-Leukämie angenommen, die myeloiden Wucherungen aber mit Ehrlich als metastatische gedeutet.

Die histologischen Forschungen zu Anfang dieses Jahrhunderts zeigten aber, daß unter zahlreichen pathologischen, ja selbst physiologischen Verhältnissen myeloisches Gewebe als myeloische Metaplasie auch außerhalb des Knochenmarkes auftreten kann, und zwar nicht durch Zelleinschleppung, sondern ebenfalls als autochthone Bildungen.

Embryologische Studien bewiesen die weite Verbreitung myeloischen Gewebes bei Föten und hatten schon 1892 M. B. Schmidt dazu geführt, für die Leukämien ein Wiederauftreten der gleichen Zellbildung an Ort und Stelle anzunehmen. Studien über myeloisches Gewebe bei Embryonen (Naegeli 1906) und myeloische Metaplasie (S. 200) drängten daher allgemein zu der Überzeugung, daß der Körper Zellen besitzen muß, die eine myeloische Umwandlung durchmachen können. So ließen sich jetzt auch die Fälle erklären, bei denen in den Knochen Fettmark oder Induration und Osteosklerose besteht, aber trotzdem eine Myelose gefunden wird. So entstand die Anschauung, daß auch die Myelosen *Systemerkrankungen* sind, nämlich des myeloischen Gewebes im Knochenmark und der myelopotenten indifferenten Mesenchymzellen.

Nach der Histologie des Blutes und der Gewebe teilen wir heute die Leukämien ein:

I. *In Lymphadenosen* (= *lymphatische Leukämie*), vom lymphatischen Gewebe, nicht von einem Organ (Lymphknoten, Milz oder Knochenmark) ausgehend, weil die Krankheit sofort generalisiert auftritt als Systemerkrankung und nirgends einen primären Herd hat.

II. *In Myelosen* (= *myeloische Leukämie*), vom myeloischen Gewebe, das im Knochenmark bereits entwickelt vorhanden ist, und von undifferenzierten Mesenchymzellen ausgehend. Auch hier liegt eine sofort generalisiert auftretende Systemerkrankung vor.

Nach dem klinischen Verlauf unterscheiden wir akute und chronische Formen, und es stellen die akuten Arten Varianten dar, die sich gewöhnlich auch morphologisch als großzellig lymphatische und als Myeloblastenleukämien verschieden präsentieren.

Freilich ist eine scharfe Trennung der akuten und chronischen Formen nicht möglich, namentlich nicht nach der Dauer, obwohl natürlich Erkrankungen von mehr als 6 Monaten stets den chronischen zugerechnet werden. Es ist viel richtiger, als akute Affektionen jene zu bezeichnen, die stürmisch einsetzen, schwere klinische Symptome (Blutungen, Nekrosen usw.) aufweisen und das Allgemeinbefinden aufs schwerste stören.

Die chronisch myeloische Leukämie. Chronische Myelose.

Abbildung und Erklärungen s. Taf. XXIV.

Die chronisch myeloische Leukämie besteht ihrem Wesen nach in einer hochgradigen Hyperplasie und gesteigerter Funktion des myeloischen Gewebes, das nicht nur an seiner normalen Stelle, im Knochenmarke, enorm wuchert, sondern auch beinahe überall im Körper sich entwickeln kann. So kommt es vor allem zu einem sehr großen, fast rein myeloischen Milztumor. In der Leber beginnt ebenfalls intensive Myelopoëse, dann in den Lymphknoten und schließlich an allen möglichen Orten. Durch Hyperfunktion dieses Gewebes kommt es im Blute zu einer enormen Zunahme der myeloischen Abkömmlinge, der

Granulozyten, und Jugendformen treten zahlreich in den Kreislauf (Myelozyten und Myeloblasten). Die Krankheit führt nach längerem Bestande zu Kachexie und dadurch oder durch interkurrente Affektionen zum Tode.

Ätiologie: Alle bisher als Erreger angesprochenen Gebilde, wie besonders die Hämamöben Löwits, haben sich als große Täuschungen erwiesen. Der Tumorcharakter, der von einzelnen Pathologen auch der myeloischen Leukämie zugeschrieben wird, kann hier noch viel weniger als bei der Lymphämie in Betracht fallen. Ob Traumen eine kausale Beziehung zu Leukämie haben, ist zum mindesten unsicher und unbewiesen (s. Stern).

Das Vorkommen ist ein seltenes. Vor dem 4. Lebensjahre ist fast keine Beobachtung[1]) bekannt; am häufigsten werden Personen in den mittleren Lebensjahren befallen.

Familiäres Vorkommen ist nicht sichergestellt. Die Angaben Arnsbergers über endemisches Vorkommen halten der Kritik nicht stand.

Die Dauer des Leidens erstreckt sich zumeist über mehrere Jahre, durchschnittlich etwa 3—4. Das Allgemeinbefinden ist dabei in der Regel weit mehr gestört als bei chronischer Lymphämie, ausgenommen jene Fälle, in denen durch Röntgen oder Arsen beträchtliche Besserung eintritt. Nur ausnahmsweise bleibt das Leben des Patienten über fünf und mehr Jahre erhalten. Eine Genesung kommt nie vor. Remissionen unter Röntgen- und Arsentherapie können freilich lange dauern.

Klinisches Bild.

Die ersten Klagen der Patienten sind gewöhnlich ein Gefühl von Völle und Druck in der Magengegend, Störungen der Verdauung oder Stechen in der linken Bauchseite, Symptome, die alle auf die Entwicklung eines Milztumors (mit Perisplenitis) zurückzuführen sind. In anderen Fällen ist eine auffallende Mattigkeit und Blässe das erste, das die Patienten zum Arzt führt, und die vergrößerte Milz wird erst bei der Untersuchung konstatiert. Die zufällige Entdeckung der Krankheit durch den Arzt, z. B. bei einem Unfallpatienten, ist nichts Seltenes.

Unlängst sah ich eine Frau wegen akuter Pleuritis mit heftigen Schmerzen, sonst in glänzendem Wohlbefinden. Ausgang der Pleuritis war ein kleiner Milzinfarkt bei noch nicht entdeckter, bisher symptomloser Myelose.

Das Aussehen der Kranken leidet fast regelmäßig. Nur höchst selten flieht das Rot nicht die Wangen, und in den meisten vorgerückteren Stadien ist die Blässe eine ausgesprochene oder erschreckende.

Nicht selten klagen die Patienten schon frühzeitig über Husten und zeigen sich leicht erhöhte Temperaturen und Schweiße, so daß öfters zunächst an Tuberkulose gedacht wird, besonders auch wegen der Abmagerung.

Außer den bereits erwähnten Erscheinungen ergibt die allgemeine Untersuchung vorerst sehr wenig. Der Milztumor ist weitaus das wichtigste Anzeichen, das, wie immer, die Aufforderung in sich schließt, eine genaue Blutuntersuchung vorzunehmen. Lymphknotenschwellung fehlt ganz oder doch für lange Zeit. Gesichert wird die Diagnose durch den Blutbefund, der auch in Frühstadien schon beweisend ausfällt.

---

[1]) Bei den Fällen von Bloch und Hirschfeld (Zeitschr. f. klin. Med. **39**), Monti und Berggrün, Lit. S. 258, Morse (Boston med. journ. 1894), Weil et Clerc, Lit. S. 352, Lehndorff (Jahrb. f. Kinderheilk. **60**. 1904) liegt wohl stets Anaemia pseudoleuc. infantum vor; denn nie erreicht die L.-Zahl 70 000, und handelt es sich um Kinder unter 2 Jahren mit großem Milztumor. Als kongenitale Leukämie sind öfters die luetischen Erkrankungen mit angeborener Wassersucht (s. S. 131) angesprochen worden, besonders unlängst auch von Lutz.

Es sind aber alles nur starke myeloische Reaktionen und kein einziger Fall ist erwiesen, s. Kritik von W. Fischer, Lit. S. 132 und gleiche Auffassung von Domarus, Monogr.

Die Fälle von Vollenweider (S. 348) entsprechen wohl hämolytischen Anämien.

In den weiter vorgeschrittenen Stadien lauten die Klagen: Mattigkeit, rasche Ermüdung; Dyspnöe bei geringer Anstrengung, Herzklopfen, schlechter Appetit, unruhiger Schlaf, Schweiße, Abmagerung, Fieber; dazu kommen evtl. Nasenbluten, Schmerzen im Zahnfleisch, Durchfälle, Milzstechen, Störungen des Gesichts und des Gehörs, Juckreiz.

Die klinische Untersuchung zeigt jetzt fast immer bedeutende Blässe; die Abmagerung hat beträchtliche Grade erreicht. Die Haut ist trocken, neigt zu Ekzemen. Die Knochen sind beim Anfassen und Drücken zuweilen empfindlich, und es können auch spontane Schmerzen darin auftreten.

Der Visus ist oft erheblich herabgesetzt, und bei der Augenspiegeluntersuchung fällt außer der Blässe das Vorkommen rundlicher und besonders streifenförmiger Blutextravasate auf. Seltenere Befunde sind Neuritis optica, Retinitis proliferans (eigene Beobachtung), Netzhautablösung, Glaskörpertrübung. Das Gehör hat vielfach, doch fast nie hochgradig, gelitten. Selten sind vollkommene Taubheit mit dem Bilde des Menièreschen Komplexes und starke Gehörshalluzinationen.

Einer meiner Patienten klagte bei vollkommener Taubheit und Menière über schwere dumpfe Geräusche, wie wenn der Sturmwind käme, und sofort darauf ertöne ein Glöcklein mit den feinsten höchsten Tönen. Derartige Symptome scheinen aber nur in den letzten Stadien der Krankheit vorzukommen.

In der Haut sind myeloische Infiltrate selten und wenig umfangreich (Paltauf, Hindenburg, Schleip und Hildebrandt, eigene Beobachtung usw.); dagegen machen sich Petechien und Blutungen als Teilerscheinungen einer hämorrhagischen Diathese oft bemerkbar. Diese letztere äußert sich in profusen Blutungen aus Nase, Zahnfleisch, Rachen, Ohr und Darm, die zeitweise auftreten und meist gegen das Ende hin vorkommen. Stomatitis ist in den Endstadien nicht selten, wohl nie aber kommen so schwere Nekrosen vor wie bei der Lymphämie; auch ist bisher Noma bei Myelose nicht beobachtet. Die Tonsillen sind kaum je geschwellt, Nekrosen oder diphtherieähnliche Beläge nicht bekannt.

Eine Schwellung der Lymphknoten fehlt meist jahrelang. Später und vor dem Tode findet man einzelne oder zahlreichere Vergrößerungen der Drüsen, die nur ganz ausnahmsweise erhebliche Dimensionen[1]) erreichen, sich weich anfühlen, gegenüber Haut und Unterlage leicht verschieblich und, wenn langsam entstanden, vollkommen indolent sind.

Verschiedene Autoren berichten über Kompressionsphänomene durch innere Lymphdrüsen; so kann die Schwellung der Bronchialdrüsen Dyspnöe, Rekurrenslähmung (Hoffmann) erzeugen und Veränderungen des Perkussions- und Auskultationsbefundes wie bei Mediastinaltumoren hervorrufen. Ich habe das freilich nie gesehen, und in der neueren Literatur wird darüber nichts berichtet.

In den oberen Luftwegen kann als große Seltenheit durch myeloische Infiltrate im Schlund und im Kehlkopf schwere Dyspnöe und Larynxstenose entstehen (Hirschlaff, Laache); in den meisten Fällen ist die Dyspnöe aber eine kardiale.

Stauung durch Gefäßkompression tritt öfters ein, ebenso Aszites mit Kollateralkreislauf am Abdomen.

Die Lungen zeigen nicht selten chronische diffuse Bronchitis. Pleurale, manchmal hämorrhagische Ergüsse sind öfters vorhanden.

Auf komplizierende Tuberkulose ist sorgfältig zu achten, eine nicht seltene Komplikation.

Am Herzen sind die Befunde vom Grade der Anämie abhängig. Erst in vorgerückteren Stadien trifft man systolische Geräusche, Dilatationen und Symptome der Herzmuskelinsuffizienz, besonders Dyspnöe.

---

[1]) Frank und Isaac agonal bei chronischer Myelose hochgradige Lymphknotenwucherung aus Mikromyeloblasten.

Die *Milz* ist zumeist ein so großer Tumor geworden (lienale Leukämie früher!), daß er häufig $^3/_4$ des Abdomens auszufüllen scheint. Der Leib ist daher stark aufgetrieben. Nicht selten sieht man die respiratorischen Bewegungen der Milz oder ihre Grenzen schon an den Bauchdecken. Das Organ ist meist hart und stark gewölbt. Crenae sind mit Leichtigkeit abzutasten. Bei Perisplenitis kann man Reiben fühlen oder hören, und sind manche Stellen spontan oder auf Druck empfindlich. Ursache sind die häufig auftretenden Infarkte.

Bei starker Infarktbildung kann bedeutende peritoneale Reizung vorhanden sein, so daß der ganze Leib gespannt und ungemein druckempfindlich wird.

In einem derartigen Falle meiner Beobachtung wurde sogar die Diagnose Perforativperitonitis gestellt, weil bei dem Patienten die Erkrankung scheinbar aus voller Gesundheit eingesetzt hatte, der ganze Leib bretthart war, und erst beim Nachlassen der peritonealen Reizung der Milztumor gefühlt werden konnte. In einer weiteren eigenen Beobachtung wurde bei demselben ganz plötzlich aufgetretenen Symptomenkomplex ebenfalls Peritonitis diagnostiziert und die zurückbleibende Dämpfung links nachher als Exsudat oder Nierentumor angesprochen. Erst wenige Stunden vor der bereits angesetzten Operation erfolgte durch die Blutuntersuchung die Erkennung des Leidens.

Verkleinerungen der Milz kommen unter der Therapie und besonders auch unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten häufig vor.

Die Leber ist regelmäßig stark vergrößert, fest und glatt. Mitunter berühren sich Milz und Leber so, daß nur noch ein kleines Feld tympanitischen Darmschalles zu perkutieren ist.

Die Verdauungsorgane sind gewöhnlich in ihrer Funktion nicht gestört; Aufstoßen, Druck, Erbrechen, Appetitverlust sind freilich nicht selten. Mit leukämischen Organveränderungen des Intestinalkanals im Zusammenhang stehen indessen nur Durchfälle und Blutungen.

Aszites ist vielfach beobachtet worden. Er kann so hochgradig werden, daß wiederholt Punktionen gemacht werden müssen.

In einer eigenen Beobachtung stellte sich nach 5 Punktionen trotz Verschlimmerung des Leidens der Aszites in den letzten Monaten vor dem Tode doch nicht mehr ein.

Die Aszitesflüssigkeit ist klar, enthält aber viele Zellen, und zwar finden sich, wie Ehrlich schon für die Pleuraexsudate hervorgehoben hatte, reichlich Myelozyten, Eos. und Mastzellen.

In einer Beobachtung von Milchner betrug der Gehalt an Mastzellen fast 50%. Es müssen also aktive spezifisch leukämische Prozesse angenommen werden. Es liegt nahe, der mitunter enormen myeloischen Infiltration des Netzes eine ursächliche Beziehung beizulegen.

Im Urin verrät sich oft durch Albumen und Zylinder eine chronische Nephrose. Sehr selten sind Albumosen gefunden worden. Bekannt ist das starke Uratsediment, das oft sich zeigt und in einem Frühfalle (Studer) direkt zur Diagnose geführt hat. Harnsäuresteine sind zahlreich beobachtet worden. P. Weber berichtet von starker Ausscheidung myeloischer Zellen durch den Urin unter dem Bilde einer Pyurie. Auch ich finde immer myeloische Zellen im Urinsediment.

Bisher existieren nur die Beobachtungen Ebstein (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **154**), Paschen (Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1069), Becker (Therap. d. Gegenw. 1908), Parker (Brit. med. journ. 1907) und Glücksmann (Inaug.-Diss. Berlin 1910), in denen Leukämie sich mit *Gicht* vergesellschaftete, so daß man an zufälliges Zusammentreffen denken kann. Es sind nicht einmal alle sichere Leukämien. Parker schreibt, daß von 3 Fällen 2 mal die Gicht lange vor der Leukämie bestanden habe. Für die Auffassung des Wesens der Gicht ist diese so eminent seltene Kombination trotz der jahrelang vermehrt gebildeten Harnsäure entschieden wichtig. Brugsch (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **60**, 278) gibt dafür folgende Erklärung. Bei Leukämie findet sich im Blute ein hoher Gehalt an Purinbasen, diese hemmen im Experiment in vitro die Absorption der Harnsäure an Knorpel; daher entstehen bei Leukämie trotz hoher Harnsäurewerte des Blutes keine Uratdepots.

Bei den Sexualorganen ist das Aufhören der Menses und Auftreten von Priapismus zu erwähnen. Es liegen bisher über Priapismus etwa 30 Beobachtungen vor. Ursache sind thrombotische Prozesse der Corpora cavernosa. Das Symptom kann wochenlang andauern, große Schmerzen verursachen und sogar ein Frühsymptom der Leukämie sein (Kast, Eisenstädter, mehrere eigene Beobachtungen).

Veränderungen des Zentralnervensystems sind selten und zumeist Folgeerscheinungen von kleineren oder größeren Blutungen. Bei Stursberg hat eine epidurale myeloische Wucherung zu Paraplegie geführt. Manche Patienten sterben an Apoplexie.

Viele Angaben der Literatur über besondere Befunde des Nervensystems beruhen auf Irrtum und falscher Diagnosenstellung.

Fieber sind häufig vorhanden, können indessen auch fehlen. Zumeist handelt es sich um leicht erhöhte Abendtemperaturen; seltener ist ein stark remittierendes oder bis zu 40° steigendes Fieber, das man, bei Ausschluß von Komplikationen, als leukämisches bezeichnen muß.

Blutbefunde: Die Blutmenge ist nach Beurteilungen im Leben und bei der Sektion entschieden nicht vermindert. Kombination mit Polyglobuliezuständen haben Blumenthal, Erich Meyer, Herxheimer und Guglielmo (hier auch enorme Plättchenzahl) bekanntgegeben.

Eine Kombination mit Polycythaemia vera., wie behauptet, ist aber gänzlich ausgeschlossen, s. Polycythaemia. Durch Röntgen gebesserte oder initiale Myelosen haben öfters 6 000 000 R., entsprechend der Reizung des myeloiden Systems.

Die Farbe des Blutes ist normalrot, erst in vorgeschritteneren Stadien blaß. Die Gerinnungszeit ist verlangsamt. Beim Stehen tritt nach einiger Zeit eine eiterähnliche grauweiße Leukozyten- und Fibrinschicht auf.

Das Blut ist wegen der hohen Zahl der weißen Blutzellen klebrig. Bei der Herstellung von Ausstrichen fällt dies sehr auf. Die Viskositätssteigerung ist oft eine erhebliche. Im Nativpräparate ist das Fibrin nicht vermehrt. Chemische Analysen (Pfeiffer) bestätigen dies. In exquisitester Weise gibt das Blut die Oxydasenreaktionen.

Durch die großen weißen Zellen kann das Zellvolumen erheblich zunehmen auf Kosten des Plasmavolumens, z. B. 40jährige Frau: Hb. 72, R. 3,6, L. 184 000, $\eta = 4{,}3$, R.-Volumen 40%, *L.-Volumen* 9%.

Der Hb.-Gehalt ist im Anfang unbedeutend oder nicht reduziert, in vorgeschrittenen Stadien beträgt er in der Regel 40—60%; erst durch Komplikationen, besonders durch schwere Blutungen, resultiert hochgradige Anämie. Entsprechend verhalten sich die Werte für rote Blutkörperchen, indem die Färbeindizes zumeist nahe an 1,0 grenzen.

Die Blutplättchen sind als myeloische Elemente immer vermehrt. Wiederholt habe ich doppelt bis dreifache Werte der normalen gezählt. In Spätstadien erfolgt aber Abnahme oft auf sehr tiefe Werte und dann kommen alle im Kapitel hämorrhagische Diathese geschilderten Störungen der Plättchenausbildung vor.

Bei den roten Blutkörperchen ist leichte Anisozytose gewöhnlich vorhanden, desgleichen ein mäßiger Grad von Poikilozytose. Regenerationserscheinungen sind häufig, vor allem Polychromasie und basophile Granulation. Kernhaltige rote Blutkörperchen gehören zu den konstanten Befunden; meist sind es Normoblasten, oft mit starkem Kernzerfall. Vereinzelt trifft man Makroblasten.

Ausgesprochen grünliches Serum und gelbgrünliches Plasma habe ich mehrfach gesehen, ohne Bild des Chloroms.

Das Charakteristische des Blutbildes sind die weißen Blutzellen. Ganz gewöhnlich ist ihre Zahl eine sehr bedeutende und beträgt meistens mehrere

Hunderttausend. Relativ niedrige Werte sieht man unter dem Einfluß der Therapie oder von Komplikationen, endlich bei den dauernd aleukämischen oder subleukämischen Formen (S. 378).

Das Wichtigste der Leukämie ist aber nicht die hohe L.-Zahl, sondern die Tatsache, daß das Blut alle Zellen des myeloischen Gewebes in bedeutender Zahl aufweist, so daß nur quantitative Differenzen zwischen leukämischem Blut und normalem Knochenmark bestehen.

Das typische Blutbild ist das folgende:

1. Neutrophile L. bilden die Mehrheit. Ihre Kerne sind gut segmentiert, zeigen nichts Degeneratives. Riesenneutrophile sieht man ab und zu, aber an den Granula nichts toxisches.

2. Eos. L. sind oft prozentlich, fast immer absolut stark vermehrt.

3. Mastzellen sind prozentlich (5—10—15, sehr selten noch höher) vermehrt, erreichen also in absoluten Werten eine enorme Vermehrung. Oft sind die Zellen und ihre Kerne groß, weit größer als normal; nicht selten ist ein Teil der Granula wasserunlöslich (Türk, eigene Beobachtungen).

4. Monozyten sind (besonders in Frühstadien und bei subleukämischen Werten) vermehrt, prozentlich und absolut. Später ist ihre Zahl sehr niedrig, und die Abgrenzung dieser Zellart begegnet erheblichen Schwierigkeiten wegen der vielen pathologischen Kernlappungen an Myeloblasten.

5. Neutrophile Myelozyten erscheinen in hohen Werten (20—40 und mehr Prozent). Von großen unreifen zu halbreifen und den früher so oft verkannten kleinen reifen Myelozyten gibt es alle Zwischenformen. Auch Metamyelozyten erreichen oft 10% und zeigen alle Übergänge zu N.

6. Eosinophile Myelozyten kommen meist in einigen Prozenten vor. Viele, gelegentlich fast alle, zeigen unreife basophile Granula.

7. Mastmyelozyten sind gewöhnlich vorhanden mit oft unreifer Granulation. Die Kerne sind meist groß und typisch myelozytär.

8. Myeloblasten gehören zum typischen Blutbild, sind aber spärlich (1—3%), von besonderen Verhältnissen abgesehen.

9. Lymphozyten sind auf minimale Prozentsätze reduziert, absolut berechnet aber fast immer etwas vermehrt. Es sind völlig normale Zellen ohne jede Atypie, mit dunklem pachychromatischem Kern.

Gewisse hohe 𝔏.-Werte der Literatur beruhen auf Verwechslung der 𝔏. mit Myeloblasten oder kleinen reifen Myelozyten.

10. Knochenmarksriesenzellen traf Oelhafen in meinen Beobachtungen in jedem Falle. Trümmer ihrer Kerne sind oft gar nicht selten.

Veränderungen des Blutbildes. I. *Frühstadien* chronischer Myelose werden selten beobachtet. Im Blutbild sind sie gezeichnet durch relativ geringe L.-Zahl unter oder nicht wesentlich über 100 000 L., ferner durch starkes Vorherrschen reifer L., insbesondere der Neutrophilen, durch geringe Zahl unreifer großer Myelozyten und nahezu völliges Fehlen der Myeloblasten.

Frühfall, erst einige Wochen unwohl, mäßig große Milz: 104 000 L., 80,8% N., 12,3% Myelozyten.

II. *Vollentwickelte Erkrankungen* zeigen hohe L.-Zahlen, mehrere Hunderttausende, hohe Werte der Myelozyten, die die Mehrzahl aller Zellen ausmachen können, und einige Prozente von Myeloblasten.

III. *Spätfälle* und *akute Verschlimmerungen* verraten sich schon hämatologisch durch große Insuffizienz der Myelopoese, also durch hohe Zahlen von Myeloblasten und unreifen großen Myelozyten. Gleichzeitig ist jetzt die Anämie hochgradig und die Plättchenbildung schwer gestört.

Bei einer subakuten Erkrankung eines 4jährigen Knaben sah ich vor dem Tode 54% Myeloblasten auf 268 000 L. — Sektion enorme typische myeloische Wucherung.

Auch von diesen schweren Stadien abgesehen gibt es mancherlei Schwankungen im Blutbefund, selbst ohne Eingreifen der Behandlung. So kann die Anämie und damit die Zahl der Erythroblasten erheblich ändern, besonders aber auch die absolute Leukozytenzahl; ferner schwanken oft die Werte der Eos. und der Mastzellen.

Letztere differierten in einer Beobachtung von Lazarus während 2 Monaten zwischen 3,7 und 47%. — So hohe Mastzellenwerte haben zu dem Begriff der Mastzellenleukämie geführt (Joachim 56,4—82% bei 237 000—98 500 L.; Tomaszewski 28,7—40% bei 267 000—130 000 L.).

Atypien des Blutbefundes bei den Myelosen. 1. Eos. 0 oder sehr wenig sieht man bei Komplikationen, Frühfällen, vor dem Tode, bei akutem Verlauf;

2. keine oder fast fehlende Mastzellen, Vorkommen wie bei 1;

3. subleukämische Werte (Assmann, Jaksch, Moritz, Türk, Königer, Nauwerk und Moritz, Naegeli usw.): Frühstadien, akute und Chloroleukämien, bei Komplikationen oder energischer Behandlung.

4. *Myelosis aleucaemica* oder *subleucaemica* (myeloische Pseudoleukämie). Die L.-Zahl ist lange Zeit oder dauernd normal. Klinisch besteht ein isolierter, großer glatter Milztumor, genau wie bei der typischen Form; ebenso fehlen Lymphknoten. Das Blutbild ist qualitativ völlig der Myelosis entsprechend. Oft liegt starke Anämie und Kachexie vor.

Kraus: Splenomegalie, Fieber, große Blässe, Lymphknoten fehlen. R. 4—4,8, Hb. 60 bis 70%. Plättchen reichlich, ebenso Erythroblasten. L. 9300—9700, N. 61—71, Eos. 0,6 bis 4,4, Ma. 1,15—4,94, Metamyeloz. 3,2—14,1, neutr. Myeloz. 6—13, eos. Myeloz. 0,5—1,9, Myelobl. 4—11, $\mathcal{L}$. 2,3—6,3%. Milzpunktion ergibt Myeloblasten und Myelozyten.

Chosrojeff: Typisch chronische Myelose, hämorrhagische Diathese. Leber und Milz groß. Lymphknoten fehlen. L. niedrig, später über 15 000, neutr. Myeloz. 0,6, N. 39% dominierend kleine Myeloblasten, zum Teil mit polychromatischen Kernen. Histologisch typische Myelose und positive Fermentreaktionen.

Eigene Beobachtung: 52jähriger Mann; Subikterus, Abmagerung, Kachexie, enormer Milz- mäßiger Lebertumor, schwere Anämie.

30. X. 1916. Hb. 50, R. 2,49, L. 5940, Myelobl. 2,4. Myeloz. nur 4,5, reife 7,0, Metamyeloz. 4,6, N. 47,9, Eos. 1,9, Ma. 1,8, Monoz. 7,6, viele jungkernig, $\mathcal{L}$. 20,7. Normobl. 1,4, Plasmaz. 0,2. Ähnlicher Befund konstant viele Monate, z. B.:

15. XI. 1916. Hb. 50, R. 3,04, L. 6290, Myelobl. 1,8, unreife Myeloz. 4,9, halbreife 6,0, reife 5,3, Metaf. 6,5, N. 40,5, eos. Myeloz. 0,3, Eos. 2,0, Ma. 2,2, Monoz. 10,7, $\mathcal{L}$. 17,8, Normobl. 2,0%.

15. II. 1917. Hb. 42, R. 2,23, L. 10 040, Myelobl. 2,8, unreife Myeloz. 5,5, halbreife 5,7, reife 12,1, Metam. 7,5, N. 41,6. Eos. 0,8, Ma. 3,0, Monoz. 5,8, $\mathcal{L}$. 12,4%, Normobl. 2,8%.

Die Monozyten waren meist reichlich und boten starke Segmentation des Kernes; daneben fanden sich viele Monoblasten und auch altkernige Formen.

5. Selten ist histologisch eine typische *Systemaffektion* vorhanden mit *großer Milz*, aber der *Blutbefund fast unverändert oder nicht beweisend* (*myeloische Pseudoleukämie*).

Hierher zählen die Pseudobantifälle von Hirschfeld (Myelozyten trotz großer Milz 0 oder nur 5%, bei Milzpunktion alles Gewebe myeloisch), ferner die Mitteilung von Häseler (L. 4100, Myeloc. 1,3%, Hb. bis 18%; Milz rein myeloisch, Röntgen- und Benzolbesserung). Sodann die Beobachtung von P. Weber als Leukanämie.

Eigene Beobachtung: 60jähriger Mann, $^1/_2$ Jahr Abmagerung um 13 Pfd., plötzlich ileusartiges Krankheitsbild im März 1912, ohne Fieber; jetzt große Milz entdeckt, bis Symphyse; später zwei weitere an Ileus erinnernde Anfälle. Enorme Milz mit deutlichen Crenae, Leber stark vergrößert, palpabel, Aszites.

19. V. 1912. Hb. 57, R. 4,16, L. 20 000, Myelobl. $^1/_4$, neutr. Myeloz. 1%, N. $76^1/_4$, Eos. $11^1/_2$, Ma. $4^1/_4$, Monoz. 4, $\mathcal{L}$. $2^3/_4$. Unter Röntgen enormer Rückgang der Milz und Besserung des Befindens, Gewichtszunahme 2 kg. Rückfall, Milz wieder groß.

1. XI. 1912. Hb. 55, R. 3,05, L. 27 200, Myelobl. $^1/_3$, neutr. Myeloz. $^1/_3$, eos. Myeloz. $^1/_3$, N. $70^2/_3$, Eos. 20 Ma. $4^2/_3$; Monoz. $1^2/_3$, $\mathcal{L}$. $1^2/_3$, ab und zu Normoblasten. Weiterer Verlauf hämatologisch nicht beobachtet. Sommer 1913 Exitus.

Daß hier eine chronische Myelose vorgelegen hat, aber jedenfalls lange Zeit mit fast nur reifen Blutzellen, ist zweifellos.

6. *Myeloblasten dominieren*: akute und Chloromyelose, präagonal als sekundäre Myeloblastenleukämie, bei akuten Verschlimmerungen und zu intensiver Behandlung, stets als Zeichen schwerster Knochenmarkshyperaktivität oder Insuffizienz: ganz unreife Zellen treten ins Blut.

7. *Andauernd* (monatelang) *enorme Leukozytose*, bis 150—200 000, aber neutrophile L. herrschen und Myelozyten und Zwischenstadien sind ganz spärlich, obwohl ein chronischer Milztumor von enormer Größe besteht; Anämie, Kachexie, chronischer Verlauf und Tod. Man muß annehmen, daß hier die Zellbildung fast stets zum Übertritt reifer Zellen ins Blut führt; biologische Variante der Myelose.

Hierher eine Beobachtung von Béclère mit 340 000 L. ohne Myelozyten und von Domarus (Monogr.), 340 000 L. mit 94% N. ohne Myelozyten.

8. An die Gruppen 5 und 7 könnte man *subakute Monozytenleukämien* anschließen, bei denen reife, ganz typisch ausgebildete Blutzellen dominieren.

Es sind bisher aber alle Fälle dieser Art klinisch unter dem Bilde der *akuten* Myelose verlaufen und später auch hämatologisch vielfach ganz in akute Myeloblastenleukämien übergegangen, so daß ich dort auf die Besprechung verweise.

Fälle mit Osteosklerose. Bei Heuck und in eigener Beobachtung liegt fast nur eine Verdickung der Kortikalis vor, also keine wichtige Veränderung. Alsdann sind auch ganz hochgradige L.-Werte vorhanden. Anders liegt die Sache, wenn die Osteosklerose eine nahezu totale ist (Vernarbungssklerose?) (Schmorl, Nauwerk, Moritz, Assmann).

Ich bezweifle sehr lebhaft, daß alle diese Fälle zur Leukämie gehören, weil hier auffallend niedrige L.-Zahlen und oft geringe Myelozytenwerte vorhanden sind, und die myeloische Umwandlung der Organe zum Teil so gering ist, daß man weit eher an vikariierende Myelopoese denken muß. Sicheren Aufschluß dürfte wohl erst ein über Jahre beobachteter Fall geben.

Eine interessante Zwischenform zwischen chronischer typischer Myelose (mit 199 200 L. und 68,9% Myeloz.), Myelom und Chloromyelose hat Munk beschrieben. Hier finden sich neben einem Hauttumor am Fuß, einem Muskeltumor in der Kniekehle zahlreiche zum Teil große Knoten myeloischer Zellen mit Oxydasenreaktion in Milz, Leber, Lunge, Schilddrüse, Knochenmark und an der Schädelbasis (mit Basalnervenlähmung). Grünfärbung hat gefehlt. Die Tumoren wuchsen ausgesprochen aggressiv.

Parostale und Knochenveränderungen bei chronischer Myelose beschrieben auch Haenisch und Querner.

Literatur über sog. atypische Leukämien

(s. auch Text und Abschnitt Leukämie).

Aßmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907 (Osteosklerose und myeloische Pseudoleukämie). — Browning, Lancet 1905 (3 Wochen vor dem Tode viel Myeloblasten und Zwischenformen). — Chiari, Prager med. Wochenschr. 1901 (Fall Jaksch). — Citron, S. 398. — Fowler, Intern. clin. **3**. 1903 (viel Myeloblasten). — Freund, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 13 (unklar; große Milz und viel Myelozyten; keine Sektion; schwere Anämie, wohl submyelämisch). — Helly, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 38, Kritik. — Herxheimer, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2506 u. 2573; Ziegl. Zentralbl. 1913, S. 897 (Lymphadenose + Myeloblastenwucherung). — Heuck, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **87** (Osteosklerose). — Hirschfeld, Fol. haematol. 1904, S. 150. Krit. Ref.; Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 32, 42 (atypisch geworden: sekundäre Myeloblastenleukämie. — Jackson, Boston med. journ. **142**, Nr. 17 (unklar). — Jaksch, Zeitschr. f. Heilk. **22**; Prager med. Wochenschr. 1901 (Leukämie mit Knochenmarkshyperostosen. — Jawein, Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 33 (unklar). — King, Med. news 1901, Nr. 12 (Subleukämie ohne Sektion, unklar, schwerste Anämie). — Michaelis, Zeitschr. f. klin. Med. **45**. 1902 (submyelämisch; viel Myeloblasten). — Moritz, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 5 (Subleukämie und Myeloblasten). — Munk, Inaug.-Diss. Basel 1918 und Schweiz. Korrespbl. 1918. — Naegeli, Dtsch. med. Wochenschr. 1900 (Myeloblasten.) — Nauwerk u. Moritz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **84**. 1905 (stark subleukämisch;

myeloische Pseudoleukämie). — Osler, Americ. journ. 1900 u. 1902 (unklar). — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 15, V. B. S. **76** (Myeloblasten). — Preiß, Zeitschr. f. klin. Med. **57**, 466 (schwere Anämie). — Rehn, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **44** (ungenau). — Rosenthal, Kongr. Ztbl. XVIII, 392. — Rychlik, Fol. haematol. **10**, 30. — Schleip, Atlas. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 9 (angeblich ohne Myelozyten). — Schmorl, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 537. — W. H. Schultze, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. 1906. — Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. **22**. 1901 (nur 25 000 bis 40 000 L.; Osteosklerose). — Simon, Americ. journ. 1903 (Myeloblasten). — Türk, Wien. med. Wochenschr. 1904, S. 962; 1905, S. 2361 (submyelämisch). — Warburg, s. S. 387. — Weber, Transact. of the pathol. soc. London 1904 (myeloische Pseudoleukämie (?). — Weil et Clerc, Revue mens. mal. de l'enfance 1903 (ohne Sektion; submyelämisch, viel Lymphoidzellen, Kind).

Besonders eingreifend sind die *Veränderungen* unter dem *Einfluß der Therapie* (Röntgen, Arsen, Benzol, Thorium).

Bei günstiger Beeinflussung hebt sich die Anämie, sinken die L.-Zahlen und treten die unreifen Elemente immer mehr zugunsten der reifen normalen L. zurück, so daß sich also eine weitgehende biologische Änderung der Zellbildung kundgibt. Es gelingt jetzt, fast normale Blutbilder zu erreichen mit nur noch wenig Myelozyten, mit normaler oder gar subnormaler L.-Zahl. Vereinzelt kommt es zu langdauerndem Verschwinden aller Myelozyten und der anderen unreifen Formen, und jetzt ist das einzig Abnorme die noch ungewöhnlich hohe Mastzellenzahl, bei einer Besserung, die einer (vorübergehenden) Heilung sehr nahe kommt.

So bot die Patientin von S. 382 (unten) während $2^1/_2$ Jahren kein leukämisches Blutbild mehr, zeigte aber immer noch ca. 5% Mastzellen bei normalen L.-Zahlen.

In einer Beobachtung sah ich auf Röntgen nur mäßigen Rückgang der Gesamtzahl, unter darauffolgender Arsentherapie aber Abfall von 13 800 auf 4360 L. und jetzt noch volle 10% Mastzellen, trotz 100% Hb., gewaltiger Gewichtszunahme, enormer Verkleinerung der Milz und glänzendem Allgemeinbefinden.

Ganz selten gelingt es, bei weit vorgeschrittener Leukämie auch die dominierenden Myeloblasten zu verscheuchen und das typische myelozytäre Blutbild wieder zu erreichen. Fall Warburg:

Hier waren große Myeloblasten (bei wenig Myelozyten und fast fehlenden Mastzellen) so zahlreich gewesen, daß der Gedanke an akute Lymphadenose sehr erwogen wurde. Unter Röntgentherapie und auffälliger Besserung (!) des Allgemeinbefindens verschwanden diese Myeloblasten bis auf 1,5%, während jetzt die Myelozyten zunahmen und die Mastzellen 8% erreichten.

Freilich ist das Umgekehrte viel häufiger, nämlich zuerst unter dem Einfluß der Behandlung starker Rückgang aller leukämischen Hyperplasien und hochgradige Abnahme der L.; plötzlich aber akute Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, Verfall des Patienten, akut einsetzende hämorrhagische Diathese und rapide Zunahme der L. unter fast ausschließlichem Vorkommen der Myeloblasten. Diese Rezidive auf ungeeignete, zu starke Behandlung zeigen bei der Sektion typisch myeloische Gewebswucherung, zumeist aus Myeloblasten.

Solche Erlebnisse sind häufig verzeichnet; ich habe sie auch mehrfach erlebt. Béclère glaubt sogar, daß die meisten Myelosen nach anfänglich günstiger Röntgenbehandlung an solchen stürmischen Rezidiven zugrunde gehen. Auch bei Benzoltherapie und Thorium-X-Anwendung sind sie gesehen.

Bei therapeutischen Tuberkulininjektionen sah ich die L. bis auf 4000 sinken unter allgemeiner Verschlechterung des Befindens und baldigem Exitus.

Große *Veränderungen* des *Blutbildes* treten endlich auch dann auf, wenn im langen Laufe des Leidens *andere Krankheiten dazutreten.* Jetzt gehen Milz und Lymphknoten bedeutend, oft völlig, zurück. Das myeloische Blutbild nimmt an Intensität ab und kann ganz verschwinden, ja das charakteristische Blutbild der komplizierenden Krankheit (z. B. also die neutrophile Leukozytose einer kruppösen Pneumonie) entstehen. Auch hier ändert sich also der bio-

logische Typus der Zellbildung, die mehr und mehr jede Atypie verliert und normale Geleise betritt.

Indessen ist eine Heilung nicht erreicht, selten sogar auch nur eine wirkliche Besserung des Allgemeinbefindens (Richter). Meist erfolgt der Tod, stets aber nach einiger Zeit allmähliche oder rapide Steigerung der L. unter völliger Wiederherstellung des leukämischen Blutbildes.

Derartige Erfahrungen sind besonders bei Erysipel (Dock, Allacia, Richter, Kraus), bei Eiterungen (Neutra, Heuck), bei Influenza (H. F. Müller, Kóvacs, Dock), bei Sepsis (Müller, Fränkel, Fröhlich, Körmöczi, zahlreiche eigene Beobachtungen), bei Tuberkulose (Quincke, Dock, Beitzke, Schleip, Kast, Lichtheim, Jünger, Weil, Stintzing, Francksen, De Roth, Brückmann, Lehndorff und Zak, Thorsch Schwarz, Rebitzer, Hirschfeld und Tobias usw.) bekannt geworden. Fast stets handelte es sich um rasch sich ausbreitende, gewöhnlich um miliare Tuberkulose. Mönckeberg hat gezeigt, daß ein Rückgang der Leukämie bei Tuberkulose nur beim Auftreten von echter tuberkulöser Struktur des neuentstandenen Gewebes erfolgt, in anderen Fällen aber die Tuberkelbazillen lediglich Nekrosen machen und dann die Leukämie nicht beeinflussen. So erklärt sich wohl auch eine Beobachtung von Hirschfeld mit massenhaft Tuberkelbazillen in unverändertem myeloischen Gewebe.

80 Fälle von Komplikationen der Leukämie sind bei Dock zusammengestellt, zahlreiche Beobachtungen auch bei Neutra, Körmöczi, Kóvacs.

Literatur über Leukämie und komplizierende Krankheiten.

Allacia, Fol. haematol. 1904, S. 26. — Beitzke, Inaug.-Diss. Kiel 1899. — Brückmann, Arb. Tübingen **2**. 1899. — Dionisi, Fol. haematol. **7**, 368. — Dock, Americ. journ. 1904 (Lit.!). — Eisenlohr, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **73**. 1878. — Elsner a. Groat, Americ. journ. 1901. — Fränkel, Dtsch. med. Wochenschr. 1895. — Francksen, Inaug.-Diss. Göttingen 1892. — Fröhlich, Wien. med. Wochenschr. 1893. — Funk, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 40. — Heuck, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **78**. — Hirschfeld u. Tobias, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 6. — Jünger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **162**. — Kast, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 2093. — Körmöczi, Dtsch. med. Wochenschr. 1899; Fol. haematol. **11**, 297. — Kóvacs, Wien. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 39. — Kraus, Prag. med. Wochenschr. 1899, Nr. 41. — Lehndorff u. Zak, Fol. haematol. 1907, S. 636. — Lepehne, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 32 (Pocken, Lymphatische Leukämie unbeeinflußt). — Lichtheim, Dtsch. med. Wochenschr. 1897, V. B. S. 193. — Löwy, Med. Klin. 1911, Nr. 38 (Miliartuberkulose). — Mönckeberg, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 42 (Tuberkulose). — H. Fr. Müller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48** u. **50**. — Nanta, Arch. des malad. du coeur 1913, S. 38 (Tuberkulose). — Neutra, Zeitschr. f. Heilk. **24**. 1903. — Quincke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. 1902. — Rebitzer, Prag. med. Wochenschr. 1892, Nr. 31. — Richter, Charité-Annalen **21**. 1896. — De Roth, Inaug.-Diss. Genève 1895. — Samson, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 5. — Schleip, Atlas. — Schwarz, Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 9. — Schupfer, Berl. klin.-therap. Wochenschr. 1904, Nr. 40; Policlinico 1905. — Stintzing, Tagungsbl. d. dtsch. Naturf.-Vers. Heidelberg 1889, S. 406. — Sturmdorf, Americ. journ. 1901. — Thorsch, Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 20. — Weil, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1900, Nr. 70. — Wörpel, Inaug.-Diss. Berlin 1918.

Stoffwechsel der myeloischen Leukämie. Ich folge im wesentlichen den kritischen Ausführungen von Strauß in v. Noordens Handbuch (hier auch Literatur), da die älteren mit ungenügender Methodik angestellten Untersuchungen entwertet sind.

Es gab eine Zeit, in der man aus dem Befunde von Hypoxanthin und anderen als Milzstoffe gedeuteten Körpern im Harne eine chemische Diagnose der Leukämie stellen wollte und den Ursprung der Krankheit aus der Milz beweisen zu können glaubte (Mosler). Salkowski hat diese Bestrebungen als irrige nachgewiesen, indem er das Vorkommen von Hypoxanthin in allen Urinen feststellte. Dagegen haben die neueren Untersuchungen doch soweit den Forschungen der älteren Autoren recht gegeben, als eine Steigerung der Xanthinbasen in den meisten Fällen vorhanden ist.

Die Werte für die Harnsäure ($\overline{U}$), welche ein ganz besonderes Interesse haben müssen, seitdem die Beziehungen zwischen U und dem Nukleinzerfall bekannt sind, wurden in der Tat häufig vermehrt gefunden, aber vielfach auch innerhalb normaler Grenzen. Eine volle Parallele zwischen U und L.-Zahl besteht nicht und ist von vornherein aus den verschiedensten Gründen nicht

zu erwarten. Besonders starke Vermehrungen sind bei chronisch myeloischer Leukämie präagonal getroffen worden.

Entgegen früheren Ansichten kann der Leukämiker mit der Nahrung eingeführte Xanthinkörper vollständig zerstören (Bondzynski und Gottlieb, Schmid, Gualdi), und scheint der Abbau der zerfallenden Nukleinsubstanzen über die Purinkörper hinaus hauptsächlich präagonal zu leiden.

Auch die Ausscheidung von größeren Mengen von Phosphorsäure, die ihren Ursprung wohl gleichfalls im Untergang von Nukleinsubstanzen haben, findet sich erst bei den schweren Fällen von Leukämie.

Die Steigerung der Eiweißzersetzung ist in unkomplizierten Fällen chronischer Myelose nicht bedeutend. Nach Strauß sind gewisse Schwankungen schon von Funktionsstörungen der Nieren und des Verdauungskanales abhängig, und man hat nicht an Gifte zu denken. Die Magenfunktionen und die Resorptionsverhältnisse erweisen sich in vielen Fällen als normal; Vermehrung des Indikans und der Ätherschwefelsäure fehlt, so daß vermehrte Zersetzungsprozesse nicht anzunehmen sind.

Von Interesse sind ferner die Änderungen des Chemismus unter dem Einfluß der Therapie und bei komplizierenden Krankheiten. Zunächst erfolgt eine stärkere Zerstörung der L. bei dem raschen Sinken der Gesamtzahl. Erwiesen ist das durch die anfänglich bedeutende Steigerung der Ū-Ausscheidung (Fränkel für die Infektionskrankheiten; Königer, Rosenstern, Stursberg, Rosenberger, Lossen und Morawitz für die Röntgenbeeinflussung). Nachher aber folgt bei günstigem Einfluß geringe Ū-Ausscheidung bis zum Auftreten eines Rezidives, und dies zeigt, daß die ganze Zellbildung in normale Wege gekommen ist, was ja schon die eingehende Zellanalyse bewiesen hat. In anderen Fällen bleibt die Ū-Ausscheidung hoch trotz niedriger L.-Zahl. Hier ist die Zellbildung an sich nicht wirklich gebessert, das Befinden des Patienten sogar verschlechtert, und die niedrige L.-Zahl kommt nur davon her, daß der starke therapeutische Einfluß die im Übermaß gebildeten Zellen fortwährend rasch zerstört.

Diagnose der chronischen Myelose.

Die chronisch myeloische Leukämie ist leicht zu erkennen, weil die Untersuchung eine Milzvergrößerung[1]) ergibt und damit eine Blutuntersuchung als nötig erachtet wird, die nicht lange Zweifel bestehen läßt. Nach dem Aussehen oder den Klagen des Kranken freilich läßt sich nie eine Diagnose stellen; auch nicht aus dem Vorhandensein eines großen Milztumors, sondern einzig der Blutbefund ist entscheidend.

Bei relativ kleinen Milztumoren sah ich mehrfach, daß ein Magenkarzinom oder Nierentumor diagnostiziert wurde. Bei oberflächlicher Untersuchung wird natürlich auch eine Leukämie verkannt, besonders im Anfang des Bestehens. Diagnostisch interessant sind jene S. 375 erwähnten Krankheitsfälle.

Öfters sah ich auch Annahme einer Tuberkulose wegen subfebriler Temperaturen, leichter Schweiße, Gewichts- und Kräfteabnahme, besonders bei noch mäßiger Milzvergrößerung. Über Pleuritis als Fehldiagnose S. 373.

Die Hauptkriterien für die Diagnose liegen im Blutbefunde: in der Vermehrung der L., im reichlichen Auftreten von Knochenmarkselementen in allen Arten und Reifestadien. Nur wenige Spezialfälle begegnen ernsthaften Schwierigkeiten durch das Vorliegen ungewöhnlich *hochgradiger myeloischer Reaktionen* mit reichlich Myelozyten.

1. *Hohe Leukozytosen bei Infektionen* können z. B. bei Kindern mehrere Prozente von Myelozyten (10% bei Diphtherie nach Engel) aufweisen; doch ist das hochgradigste Vorherrschen der neutrophilen L., das Fehlen der Eos. und Ma. und gewöhnlich auch das klinische Bild nicht für Leukämie zu verwerten.

---

[1]) Kaum palpable Milz nur in dem Frühfall von Studer und in eigener neuer Beobachtung. Keine palpable Milz, auch bei dem Rückfall einer klinisch und hämatologisch $2^1/_2$ Jahre geheilten Myelose eigener Beobachtung. Sehr kleine Milz auch Litten sowie Domarus, Monogr. S. 380.

2. Die *Lymphogranulome* täuschen mitunter nicht nur durch Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung, sondern auch durch Leukozytose über 60 000, durch mehrere Prozente von Myelozyten und reichliche Eos. eine Myelose vor; indessen ist das Dominieren gewöhnlicher N., das Fehlen eosinophiler Myelozyten und vieler Mastzellen wegleitend für die Erkennung.

3. Die *Anaemia pseudoleukämica infantum* bietet zuweilen (S. 320 und 348) täuschende Blutbilder mit reichlich Myelozyten und Erythroblasten. Zudem ist das klinische Bild gleich und sogar der histologische Befund nur wenig verschieden. Es handelt sich hier aber um eine Krankheit des frühesten Kindesalters (gewöhnlich nur im ersten und zweiten Lebensjahr oder doch immer dann entstanden). In dieser Jugend ist Myelose bisher nie beobachtet. Außerdem ist die Gesamtzahl der L. immer eine mäßige und dürfte nur selten und nie konstant 50 000 erreichen. Aschenheim und Benjamin hielten eine Beobachtung erst für Leukämie, gaben aber später diese Ansicht auf.

4. *Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren* verursachen ansehnliche Leukozytosen mit hohen Prozentsätzen von Myelozyten (eigene Beobachtung einmal 10%! ein anderes Mal $16^3/_4$, Kurpjuweit bis 17%, Domarus 23%); dabei sind Eos. nicht selten und Erythroblasten direkt häufig.

Eine besonders hochgradige Knochenmarksreaktion bei metastatischer Karzinose gibt Taf. XX wieder; dort ist die Zahl der Erythroblasten enorm, diejenige der Myelozyten aber bescheiden. Hier waren außer enormen Mengen von Erythroblasten Myeloblasten und alle Entwicklungsformen zu Myelozyten vorhanden, so daß ich bei Einsicht der Präparate sofort die Diagnose Karzinose des Knochenmarkes stellte.

L.-Zahlen über 60 000 werden aber bei Knochenmarksmetastasen fast nie erreicht; auch wird eine eingehende Anamnese und Untersuchung im Verein mit dem Blutbilde meist rasch zur richtigen Diagnose leiten.

Einmal bin ich durch ein latentes Rektumkarzinom bei einer 29 jährigen (!) Patientin getäuscht worden. Hier bestand akut einsetzende hämorrhagische Diathese und Hb. 100, Rote fast normal, L. 18 080, neutr. Myeloz. $16^3/_4$, Myelobl. $1^3/_8$ N. $62^3/_8$, Eos. $^3/_8$, Ma. $^1/_8$, Monoz. $5^3/_9$, Plasmaz. $^7/_8$, Normobl. $1^3/_4$, Makrobl. $^1/_8$%. Man mußte daher an akute Myelose denken, und zwar klinisch wie hämatologisch, besonders da Knochenschmerzen gefehlt haben.

5. *Schwere Anämien kombiniert mit Infektionen.* Hier fehlen meistens Eos. und Ma.

Ich sah (s. S. 322) 25% Myeloz. bei ca. 30 000 L. Hierher gehören ferner die Beobachtungen von Morawitz: akute, schwere, offenkundig hämolytische Anämie mit zahlreichen Normo- und Megaloblasten, $13^1/_2$% neutr. und $1^1/_2$% eos. Myeloz., doch nur 4000 L.; rasche Genesung.

Ein 2. Fall gleichen Charakters entwickelte bei nekrotischer Angina eine schwere Anämie von längerer Dauer mit 27 000 Erythroblasten, 20% neutr. Myeloz. bei 22 100 L. Eos. Myeloz. zeitweise auch 1%. Heilung (nach Transfusion), normales Blutbild.

Simon (Americ. journ. 1907), Knochenbruch, Kokkeninfektion. L. 50 000, Myeloz. 15 + 1,2, Ma. $17^1/_2$, Erythrobl. $5^1/_2$%. Amputation, Heilung, normales Blutbild.

Teeter (Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, Nr. 7): akute, fieberhafte Affektion bei 6 jährigem Kind. Schwere Anämie. L. 133 000, Erythrobl. 20 000, Myeloz. 11%. Heilung.

Jungmann und Grosser (Jahrb. f. Kinderheilk. **73**, 586): L. 34 000, 35% Myeloz., $6^1/_2$% Myelobl., als Sepsis aufgefaßt.

Vgl. auch Leukanämie (S. 355) und perniziöse Anämie (S. 321 u 322).

Diese hochgradigen myeloischen Reaktionen sind volle Parallelen zu den lymphatischen Reaktionen und machen in gleicher Weise diagnostische Schwierigkeiten gegenüber Leukämien. Sie beweisen auch beide, wie die Leukämien nicht so isoliert von anderen Erkrankungen abstehen, und daß ihr Wesen vor allem in der *dauernden Gewebshyperaktivität* gelegen ist, und daß für zweifelhafte, recht seltene Fälle erst der Verlauf die Entscheidung bringt. Da nun gerade unter dem Einfluß von (mitunter latenten) septischen Affektionen auch leukämische Blutbilder atypisch werden, wie auch unter Arsen und Röntgen, *so muß in gewissen Fällen die Diagnose doch recht vorsichtig erwogen werden.*

Prognose und Therapie.

Über die Prognose der myeloischen Leukämie im allgemeinen habe ich dem Vorstehenden nichts mehr hinzuzufügen. Für den speziellen Fall sind allgemein klinische Erwägungen maßgebend. Je mehr kachektische Symptome vorhanden sind (Abmagerung, Ödeme, Verfall der Kräfte, Fieber und Durchfälle, Dyspnoë usw.), desto schwerer wird man den Fall beurteilen. Immerhin ist heute zu berücksichtigen, daß auch scheinbar ganz hoffnungslose Erkrankungen weitgehend gebessert werden können und heute die Lebensdauer der Patienten entschieden eine längere wird.

Die größte Lebensdauer zeigt bis jetzt eine Patientin von H. Kohn mit 25 Jahren (Domarus, Monogr. S. 424).

Prognostisch sehr ungünstig ist bei Myelose auch das Auftreten zahlreicher großer Lymphknoten.

Prognostische Schlüsse aus dem Blutbefund: Am ungünstigsten ist eine fortschreitende Anämie sowie jeder starke Grad von Blutarmut. Auch sehr hohe L.-Zahlen sowie Auftreten vieler ganz unreifer Zellen (Myeloblasten) sind ernst aufzufassen. Die *Myeloblastenzahl ist direkt der Gradmesser der Prognose*; bei schwerer Anämie ist es der Hb.-Wert.

Niedrige Werte sind nur dann günstig, wenn die Ū-Mengen, also Zellzerfall und Neubildung, gering sind. Hohe Ū-Werte bei kleiner L.-Zahl sind prognostisch schlecht; sie beweisen starken Zelluntergang bei starker Neubildung oder starkem Zerfall der Körperzellen überhaupt.

Bei Besserung sieht man Hb.- und R.-Werte ansteigen, das Körpergewicht zunehmen, die L.-Zahl und die Menge der für das Blut pathologischen Zellen erheblich zurückgehen unter gleichzeitiger Abnahme des Fiebers und deutlicher, oft sehr starker Verkleinerung der Milz.

Das Hinzutreten von Infektionskrankheiten ist prognostisch nicht leicht zu nehmen; denn viele Patienten sterben rasch. Gerade heute, wo wir eine ähnliche Hemmung der Zytogenese mit Röntgenstrahlen in gewollter Dosierung und unter steter Kontrolle durchführen können, muß uns diese rapide Änderung in der Funktion des myeloischen Gewebes, der wir machtlos zusehen müssen, durchaus nicht erwünscht erscheinen.

Die *Therapie* muß eine allgemeine und eine spezielle sein. Die Fortsetzung der Arbeit ist bei schwerer Erkrankung zu untersagen, während man bei initialen Erkrankungen auf diese Forderung um so eher verzichten wird, als der Kranke ihr so gut wie immer doch nicht nachkommt und tatsächlich die Röntgentherapie allein in Frühstadien einen gewaltigen Umschwung herbeiführt.

Von Medikamenten hat sich vor allem *Arsen* als wirksam erwiesen. Gute Resultate sah ich von Arsacetin, innerlich 3 mal täglich 0,05. Daneben kommen alle anderen Arsenpräparate (S. 330 u. 331) in Betracht. Wichtig ist die monatelange Fortsetzung der Arsentherapie, der Wechsel der Präparate und ihre kombinierte Darreichung.

Das von Quincke und Pfeiffer (Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 252) empfohlene Tuberkulin würde ich nie mehr versuchen. Trotzdem ich in einem Falle nur Bruchteile eines Zehntelmilligramms verwendet habe, trat eine foudroyant fortschreitende Verschlimmerung unter L.-Sturz und Verkleinerung der Milz auf; sehr rasch Exitus letalis. Auch Weitz (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**) sah geringen Erfolg.

Die Versuche, durch *Milzexstirpation* das Leiden zu heilen, sind als grobe Verirrungen und als völliges Verkennen des Wesens der Leukämie aufs schärfste zu verurteilen. Fast alle Patienten überleben den Eingriff nur wenige Stunden (Literatur Lindner, Delhougne) Vorübergehenden Erfolg beschreibt Toenissen (Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1059), dem aber viele schwere Schädigungen gegenüberstehen. Direkt strafbar ist es, wenn Milztumoren ohne vorhergehende genaue Blutuntersuchung exstirpiert werden. Auch nach Milzinjektionen hat man Todesfälle gesehen.

Die *Eisentherapie* hat für bestimmte Fälle ihre Berechtigung, besonders bei Sinken der Hb.-Werte. Zudem sehen wir heute von hohen Eisendosen

ganz andere Erfolge als früher. Die myeloische Milz ist nicht imstande, in normaler Weise im Eisenstoffwechsel einzugreifen. Auch deshalb kann Eisen zeitweise in der Behandlung angezeigt sein.

Die *Röntgenbestrahlung* ist heute die erfolgreichste Behandlung der Leukämie. Sie wurde im Jahre 1902 nahezu gleichzeitig von mehreren amerikanischen Ärzten empirisch als wirksam gefunden. Besonderes Aufsehen hat die Mitteilung Senns gemacht, die von einem außerordentlichen Erfolge sprach.

Technik der Bestrahlung. Bestrahlt wird bei Myelose ausschließlich die Milz, und zwar 3 Felder, eines von vorn, eines von hinten und eines von der Seite, nach jedem Feld 2 Tage Pause und Kontrolle des Blutbildes. Die Dosis pro Feld beträgt eine halbe HED. einer mit 5 mm Al gefilterten Strahlung. Ist durch diese Bestrahlung eine Remission eingetreten, so wird beim nächsten Rezidiv die Dosis etwas größer gewählt, also z. B. $^2/_3$ der HED. pro Feld gegeben. Bei einem dritten Rezidiv wird dann zur Schwerfilterung übergegangen. Ist man schließlich bei der vollen HED. und der Filtrierung mit 0,5 mm Zn + 1 mm Al angelangt, je nach der Zahl der Rezidive in ein bis mehreren Jahren, so spricht der Fall am Schluß oft nicht mehr auf Röntgenbestrahlung an. Durch die heutige verbesserte Technik ist jetzt auch die Knochenbestrahlung sehr wirksam geworden und sie muß heute in ausgedehnter Weise angewendet werden. Upson empfiehlt für die Knochenbestrahlung ganz harte Strahlen, Kreuzfuchsmethode, 4 mm Filter, 150 X pro Serie.

Die Röntgentherapie muß unter steter sorgfältiger Kontrolle des allgemeinen klinischen Bildes und des Blutbefundes durchgeführt werden, sonst kann ganz rapide Verschlimmerung und Tod eintreten.

Die Behandlung soll sofort unterbrochen werden:

1. Wenn das Allgemeinbefinden des Patienten schlechter wird;
2. wenn Fieber, Durchfälle, Kraftlosigkeit, Abmagerung auftreten;
3. wenn ein zu rascher Abfall der L., und als das Wichtigste,
4. *Abnahme des Hämoglobins* und der roten Blutkörperchen eintritt;
5. wenn unreife und pathologische Zellen wesentlich zunehmen. Hier mahnt das Auftreten von reichlichen Myeloblasten zur größten Vorsicht.

Es ist charakteristisch für günstige Beeinflussung, daß die Anämie gebessert wird, daß Appetit und subjektives Wohlbefinden schon dann auftreten, wenn die Abnahme der L. gering ist oder noch fehlt, und daß die unreifen Zellen absolut und prozentlich zurückgehen.

Die Bestrahlung wird am richtigsten in Perioden (Röntgenkur) durchgeführt, und es soll mit neuer radiotherapeutischer Behandlung nicht gewartet werden, bis das Rezidiv weit vorgeschritten ist.

Der Erfolg dieser Behandlung ist unverkennbar. Einer meiner Patienten, der 1903 trotz Arsen bereits so kachektisch war, daß ich nur noch ganz kurze Lebensdauer vorausgesagt hätte, wurde unter Bestrahlung rasch bedeutend gebessert, wieder arbeitsfähig, ist erst nach 6 Jahren seinem Leiden erlegen. Eine andere Kranke, die in den letzten Stadien des Leidens zu liegen schien, verlor unter Bestrahlung das leukämische Blutbild völlig und die Milz wurde nicht mehr palpabel. Es trat vollkommenes Wohlbefinden ein, und während $2^1/_2$ Jahren ist der Blutbefund, abgesehen von einer Mastzellenvermehrung, normal geblieben. Später freilich erfolgte Rezidiv und Exitus.

Auch die Rezidive werden meist günstig beeinflußt; aber je länger die Erkrankung dauert, desto refraktärer verhält sie sich gewöhnlich. Wirkliche Heilung ist nie zu erwarten, wenn auch das Leben auf Jahre hinaus verlängert werden kann.

In der Literatur sind eine Reihe weitgehender Besserungen mit fast normalen Blutbefunden für 1—2 Jahre berichtet. Über die Endresultate wird man nicht orientiert; sie sind aber nicht zweifelhaft. Spontanremission und mild verlaufende Fälle erwähnt auch *Hirschfeld* (*Fol. haematol.* 2, 760).

Eine Besserung auf Radiotherapie trat bei Decastello und Kienböck in 90% der Fälle ein, bei lymphatischer Leukämie nur in 70%.

Die Untersuchungen von Selling (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. *51*) hatten einen stark zerstörenden Einfluß des *Benzols* auf die L. ergeben; deshalb wurde von Koranyi das Benzol in die Behandlung der Leukämie eingeführt. Fraglos sind viele Besserungen erreicht worden; jedoch ist die Dosierung nicht leicht, weil unerwartet starke Nachwirkungen über den gewünschten Erfolg hinaus eintreten können.

So sah Wirth eine enorme Benzolnachwirkung und ein Sinken der L. auf 200! Auch Neumann gibt die gleiche Zahl und die Entstehung einer toxischen Kolitis an.

Es sind daher viele Todesfälle unter dieser Behandlung eingetreten, so daß von mancher Seite (z. B. Türk, Port) sehr gewarnt worden ist. Besonders unangenehm ist auch das Auftreten starker Anämien, da Benzol offenbar weit mehr als Röntgen auch die Erythropoese zerstört.

Ich selbst habe bisher von Benzol nur geringen und sehr vorsichtigen Gebrauch gemacht. Man gibt das Mittel als

Benzoli chemice puri, Olei oliv. āā. 0,5 in Gelatine oder Geloduratkapseln 2×2 bis 5×2 nach dem Essen.

Gelegentlich wirkt Benzol, wenn Röntgen versagt.

Später ist *Thorium X* als leukozytenzerstörendes Mittel in die Therapie eingeführt und vielfach — so auch von mir — mit gutem Erfolg angewendet worden. Man gibt am besten 300 (bis 800) elektrostatische Einheiten (Auergesellschaft Doramad, Berlin) intramuskulär oder intravenös, nach Verdünnung mit gleichviel physiologischer Kochsalzlösung.

Alle diese Verordnungen müssen genau wie Röntgen unter sorgfältiger Kontrolle des klinischen und des Blutbildes durchgeführt werden, wenn nicht schwerster Schaden angerichtet werden soll.

Mönckeberg erlebte auch unter Benzol eine völlige Zerstörung der Milz, so daß das Organ keine einzige Zelle mehr enthielt und Schridde bei der histologischen Untersuchung dieser Milz ohne Kenntnis der Krankheit und der Krankengeschichte auf das Vorliegen einer zu starken Röntgentherapie geschlossen hatte. Selbst Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers ist mehrfach nach Benzoltherapie gesehen worden (Boggs).

Am zweckmäßigsten ist heute die *kombinierte Therapie* der therapeutisch wirksamen Mittel. Ich beginne zuerst mit Arsen als Fowlersche Lösung oder Arsacetin, meist beides zugleich, lasse dann nach einer Arsenvorbehandlung von einigen Wochen jetzt Röntgenstrahlen einwirken. Diese Behandlung reicht gewöhnlich für viele Monate aus. Versagt allmählich der Einfluß der X-Strahlen, so ziehe ich Thorium X heran, das jetzt oft stärkere Wirkung entfaltet als Röntgen. Nach einiger Zeit erschöpft sich aber auch Thorium und wirkt Röntgen wieder besser. So kommt man lange Zeit und unter Mithilfe von Arseninjektionen aus. Nur bei guten Hb.- und R.-Werten mache ich kleine Versuche mit Benzol.

In einigen Fällen hat sich mir auch die *Heliotherapie* recht gut bewährt, als direkte Sonnenbestrahlung der Milzgegend.

Besonders im sonnenreichen Sommer 1911 habe ich überraschende Erfolge gesehen: länger dauernde Steigerung des Hb. von 100—123, R. von 4,436—5,946, Viskosität 4,0—5,4, Serumviskosität 1,55—1,70, L. 6200—10 560 (vorher längere Röntgentherapie), außerordentliche Besserung des Allgemeinbefindens und erstaunliche Verkleinerung der vorher röntgenresistenten Milz.

Jedoch erlebte ich auch allein auf Heliotherapie nach ausgezeichneter Wirkung im Winter 1918/19 im folgenden Winter im Engadin bei offenbar zu intensiver unkontrollierter Behandlung schwere Verschlimmerung, Auftreten großer Drüsenschwellungen und Exitus nach 3 Monaten. Daß hier die Heliotherapie durch Übertreibung geschadet hat, ganz analog wie zu starke Röntgentherapie, erscheint mir so gut wie sicher. Die Verschlimmerung setzte akut ein mit enormer Lymphknotenschwellung und starker Mikromyeloblastenvermehrung. Exitus nach 3 Monaten.

Literatur über Leukämie und Röntgen- und Radiumstrahlen.

Übersichtsreferate: De la Camp, Therap. d. Gegenw. 1905. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 4 u. 5. — Krause, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **8**. 1905. — Lehmann, Med. Klin. 1907, S. 963. — Schirmer, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1905 u. 1906. — Wetterer, Handb. d. Röntgentherap. Leipzig 1908. Kongr.-Ztbl. **18**, S. 503.

Für das Verständnis wichtige Arbeiten sind besonders

Achard, Ramond et Toix, Cpt. rend. de la soc. de biol. 23. III. 1909. — D'Ambrosio, Fol. haematol. **7**, 255. — Arneth, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 32; 1906, Nr. 22. — Aubertin, Sem. méd. 28. IX. 1906. — Baar, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 857. — Barjon et Charlet, Lyon méd. 1910. — Beaujard, Inaug.-Diss. Paris 1905. — Béclère, Strahlentherapie **3**, 553. 1913; Arch. d'électr. méd. 1913. — Béclère et Bulliard, Bull. et mém. de la soc. de radiol. méd. de France. Paris 1909. — Benjamin usw., Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 21; Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 38. — Blumenthal, Therap. d. Gegenw. 1920, S. 280. — De la Camp, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 14. — Capps a. Smith, Journ. of exp. med. 1907. — Cavina, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110** (Stoffwechsel). — Curschmann u. Gaupp, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 2409. — Decastello u. Kienböck, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **11**. — Desplats, Congr. int. de physiothér. Paris 1910. — Elfer, Fol. haematol. **5**, 265. — Elischer u. Engel, Zeitschr. f. klin. Med. 67. — Goldschmidt, Inaug.-Diss. Berlin 1916. — Heineke, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1904; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **78**. 1905; Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1311. — Hirschfeld, Journ. of physiol. therap. 1918. — Houdé, Inaug.-Diss. Paris 1908. — v. Jaksch, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 14. — Joachim, Zeitschr. f. klin. Med. **60**. — Keller, Zeitschr. f. exp. Pharm. **22**, 284, 1921. — Klieneberger, Strahlentherapie 1913, S. 573; Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1913, S. 533. — Klieneberger u. Zöppritz, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 18 u. 19. — Königer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**; Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 47. — Kretz, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 14. — Linser u. Helber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**; Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15. — Linser u. Sick, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89**. — Lossen, Wien. Klin. 1907. — Lossen u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**. — Martin, Americ. journ. **160**, 223. 1920 (Harnsäure - Rest-N). — Ménétrier et Touraine, Arch. des malad. du coeur 1908, S. 20. — Milchner u. Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 49. — Milchner u. Wolf, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 23. — Oppenheimer, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1351. — Oettinger, Arch. des malad. du coeur 1910, S. 273. — Pancoast, Un. of Penna B. 1907. — Pappenheim, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **15**. — Renon, Strahlentherapie **3**. — Rosenbaum, Inaug.-Diss. Leipzig 1907. — Rosenberger, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 5. — Rosenstern, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 21 u. 22. — Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 39; 1919, Nr. 47. — Rotky, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. — Russ, Kongr.-Ztbl. 1921, S. 332. — Sabrazès, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1910. — Schubert, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 539, Ref. — Starker, Inaug.-Diss. Berlin 1918. — Stursberg, Med. Klin. 1906, Nr. 8. — Upson, Americ. journ. of roentgenol. 1920, S. 608. — Vaquez et Aubertin, Fol. haematol. **3**, 493. — Vas, Zeitschr. f. klin. Med. **68**. — Walterhöfer, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 589. — Warburg, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1493. — Warthin, Intern. clin. 1906; Strahlentherapie **4**. 1916. — F. P. Weber, Clin. journ. **331**, 22. 1921 (Hämatome).

Therapie mit Benzol, Thorium X, Atophan.

Benzol: Fol. haematol. **10**, 109, Ref.; **14**, 255; **15**, 338—342; **16**, 167; **17**, 69; **20**, 55—56.

Arneth, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 733 (Thorium X). — Bickel, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 346. — Boggs u. Guthrie, Bull. of Johns Hopkins hosp. **24**, 368. 1913 (auf Benzol: Bence-Jones). — Boruttau u. Stadelmann, Biochem. Zeitschr. **61**, 372. 1914. — Brill u. Zehner, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1261 (Radium). — Clarkson, Fol. haematol. **20**, 158. — Dazzi, Giorn. di clinica med. 1921, S. 612. — Domarus, Strahlentherapie **4**. 1914 (Thorium X). — v. Domarus u. Salle, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43 (Thorium X). — Döri, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 2034 (Stoffwechsel unter Benzol). — Falta usw., Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 439 (Thorium X). — Giffin, Boston med. a. surg. journ. 1917. — Grinieff, Strahlentherapie **3**. — Grund, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1175 (Thorium X). — Gudzent, Strahlentherapie **2**; Kongr. f. inn. Med. 1912. — Hirschfeld u. Meixner, Zeitschr. f. klin. Med. **77** (Thorium X). — Hohlweg, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1213 (Röntgen und Benzol). — Jesperen, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1300. — Kiralyfi, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1311, B.; Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 29, B.; Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 1062. — Klein, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 357. — Klem-

perer u. Hirschfeld, Therap. d. Gegenw. 1912, S. 337; 1913, S. 57 (Thorium X). — Koranyi, Fol. haematol. **13**, 266. — Laiguel-Lavastine, Journ. de méd. de Paris 1914, S. 7. — Löhe, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109** (Benzoltod). — Meseth, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 38. — Mönckeberg, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1913, S. 148. — Nagelschmidt, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1830. — Neumann, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 14; Therap. d. Gegenw. 1913, S. 56. — v. Noorden, Therap. Monatsh. 1914, S. 23 (Thorium X). — Pappenheim u. Plesch, Fol. haematol. A. **14**, 1. 1912 (Thorium X). — Plesch, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1363 (Thorium X); Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 930 u. 2305. — Rosenow, Zeitschr. f. exp. Med. **3**; Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2214 (Thorium). — Rosenow u. Färber, Zeitschr. f. exp. Med. **3**. — Rösler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107** (Atophan); Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 838, B. — Salle u. Domarus, Zeitschr. f. klin. Med. **78** (Thorium X). — Schittenhelm, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1913, S. 360 (Atophan). — Silva Mello, Zeitschr. f. klin. Med. **81** (Thorium X). — Spiegler, Wien. klin. Wochenschr. 1914, S. 456 (Benzoltod). — Stein, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1938. — Totis, Orvosi hetilap 1918 (Atropin). — Türk, Wien. med. Wochenschr. 1913, S. 625. — Veraguth u. Seyderhelm, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2211 u. 2664 (Elektrotherapie); 1914, Nr. 6. — van den Velden, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108** (Radium). — Wirth, Inaug.-Diss. Gießen 1913.

Pathologische Anatomie.

Das Blut der Leiche zeigt grünlich-weißliche Gerinnsel, ist schmierig, eiterähnlich, so daß Virchow den Namen „weißes Blut" für die Krankheit gebildet und das Eiterähnliche die früheren Pathologen zur Diagnose Pyämie verleitet hatte. In anderen Fällen sieht das Leichenblut braunrot, kirschfarben oder schokoladenfarben aus. Nach längerem Stehen scheiden sich Charcot-Neumannsche Kristalle in großer Zahl aus. Petechien in den Organen sind zwar oft vorhanden, seltener aber zahlreich. Selten sind größere Blutungen ins innere Ohr und ins Auge.

Die Milz fällt durch enorme Größe auf. Perisplenitische Verdickungen und Verwachsungen sind häufig; das Gewicht der Milz kann 10 kg erreichen. Auf dem Schnitt sind große Infarkte gewöhnlich zu finden. Die Schnittfläche ist graurot oder tiefrot. Follikel sind zumeist gar nicht oder nur andeutungsweise zu erkennen (eigene Beobachtungen, Lazarus, Borissowa, Hindenburg, Neumann, K. Ziegler); wenige Autoren (Reckzeh, van der Wey) geben Vergrößerung an. Dagegen ist das Bindegewebe stark vermehrt, und bei ganz chronischen Fällen kann es sich um bedeutende Induration handeln.

Auch die Leber ist erheblich vergrößert. Auf dem Schnitt werden interstitielle Knötchen und Streifen vermißt (Hindenburg, Waldeyer und zahlreiche eigene Beobachtungen), und ist die azinöse Zeichnung undeutlich oder nur durch Fettleber deutlich.

Die Lympknoten lassen, wenn Vergrößerungen bestehen, ein weiches, markiges Gewebe erkennen. Dasselbe sah in meinen Beobachtungen bei myeloischer Umwandlung graurot oder auch graugelblich aus. Heuck erwähnt gelbliche, van der Wey gelbweiße Schnittfläche. Eigentliche tumorähnliche Vergrößerung des Thymus kommt nicht vor.

Die Balgfollikel der Zunge, die Tonsillen, die Follikel im Darm sind nahezu immer geringfügig oder gar nicht vergrößert. Myeloische Schwellung im Larynx ist bisher bloß von Hirschlaff mitgeteilt worden. Hirsekorngroße Knötchen in der Lunge beschreibt Stein.

Endokarditische Auflagerungen habe ich wiederholt gesehen.

Die Nieren sind frei von makroskopisch sichtbaren Infiltraten.

Das Aussehen des *Knochenmarkes* beschrieb zuerst Neumann und schilderte dasselbe in allen Fällen als „pyoid, eitergelb". Diese Angaben sind in der Literatur überall abgeschrieben, und gewöhnlich wird dieser Befund als typisch für myeloische Leukämie hingestellt. In eigenen Beobachtungen

habe ich natürlich dieses resedafarbene Aussehen auch gefunden, aber mehrfach, trotz chronischer myeloischer Leukämie, auch andere, ganz abweichende Bilder notiert, z. B. dunkelgraurot und blaßrot in allen Knochen, genau wie bei Lymphämien, so daß also der Neumannsche Befund des pyoiden Charakters keineswegs konstant ist.

Hindenburg bezeichnet das Mark als graurötlich, Reckzeh als blaßgraurot, van der Wey als graurosa.

Wichtig ist die Tatsache, daß selbst bei chronischer Myelose die Röhrenknochen Fettmark enthalten können (Fleischer und Penzoldt! Hirschlaff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**, Fall 2), und daß Lehndorff und Zak das Mark fibrös degeneriert fanden, und dabei fast nur die Milz leukämisch trafen.

Aus dem Knochenmark wie auch aus allen anderen myeloischen Bildungen sind Charcot-Neumannsche Kristalle in Menge zu gewinnen.

Interessant ist die ausgedehnte myeloische Infiltration der Dura spinalis mit Kompression des Rückenmarkes bei Stursberg und die tumorartige Myeloblastenwucherung in der Leber bei Steiner (ohne abnormes Blutbild!).

Hirschlaff erwähnt kleine myeloische Knoten im Peritoneum und eine Infiltration des Netzes, das so dick wie Pankreas erschien. Netzinfiltrate sind auch später öfters konstatiert worden.

Im *Gegensatz zu Lymphadenose* sieht man makroskopisch die Leberzeichnung nicht deutlich, weil keine Lymphome am Rande des Azinus bestehen; ferner fehlen Lymphknotenschwellungen sehr oft oder sind gering, und gänzlich vermißt man die Infiltrate der Mucosae, der serösen Häute und die tumorartigen Bildungen in den Organen.

Zu beachten ist endlich, daß nach sehr eingreifender Behandlung (Röntgen, Benzol, Thorium) die leukämischen Hyperplasien fast völlig vernichtet sein können, jedenfalls gänzlich veränderte Verhältnisse geschaffen werden, so daß solche Fälle, entgegen Citron, nicht als Zeugen gegen die Leukämielehre verwertet werden können.

Histologische Verhältnisse.

Bei Schnittfärbungen zeigt in eigenen Beobachtungen die Milz ein vollkommen myeloisches Gewebe mit viel Myelozyten, während Follikel bald gar nicht, bald nur in kümmerlichen Resten vorhanden sind. Alsdann ergibt sich, daß das myeloische Gewebe vom Rande her die Follikel infiltriert und erdrückt. Von Umwandlung der *L.* in myeloische Zellen ist keine Rede. Sehr häufig ist Induration des Bindegewebes vorhanden, oft enorm.

Ebenso lauten die Angaben von Meyer und Heineke, Banti. Sternberg gibt auch die Vergrößerung der Follikel an, deren Grenze aber häufig verwischt sei. Follikelhyperplasien habe ich indessen stets vermißt, ebenso Bezançon et Labbé, Meyer-Heineke und Ziegler. Hindenburg, der Follikel makroskopisch als vergrößert angibt, fand mikroskopisch gar keine! Ähnliche Erfahrungen habe ich mehrfach gemacht. Mithin handelt es sich um enorme Wucherung von Myeloidgewebe in der Pulpa, während das lymphatische System passiv bleibt oder untergeht.

In der Leber sind alle Kapillaren des Azinus erweitert; ein mächtiger myeloischer Zellstaat wuchert und komprimiert die Leberzellbalken, stellenweise bis zur fast völligen Atrophie und unter Entwicklung von Myelozytomen im Innern des Azinus. Interstitiell sehe ich in manchen Fällen absolut keine Infiltrate; in anderen liegen streifenförmige myeloische Zellhaufen den Gefäßen an; niemals entstehen rundliche lymphomartige Bildungen wie bei Lymphadenose. Gewöhnlich sind die Gallengänge und Gefäße nicht vollkommen eingescheidet.

Die Befunde von Sternberg, Meyer-Heineke und Ziegler lauten gleich, nur haben die beiden ersteren Forscher auch breitere streifenförmige Formationen, indessen nie lymphomartige Bildungen gesehen.

Die Lymphknoten ergeben eine starke myeloische Wucherung in den zentralen Sinus und im Gebiet der Markstränge; dadurch werden die nicht vergrößerten Follikel infiltriert, verdrängt und komprimiert. Manche Lymphknoten werden vollkommen myeloisch, ohne jede Spur lymphatischer Bildungen; beim gleichen Fall ergeben aber andere neben zentraler myeloischer Umwandlung starke peripherische $\mathcal{L}$.-Wucherung. Aus den nur noch undeutlichen Follikeln hat sich eine geschlossene, rein lymphatische Formation gebildet.

Prinzipiell identisch sind die Schilderungen von Erich Meyer und Heineke und Ziegler, während Sternberg auch vergrößerte Follikel erwähnt. Dies dürfte ein Vorstadium der von mir gesehenen diffusen lymphatischen Wucherung sein.

In den Nieren können myeloische Formationen fehlen oder in kleinen Streifen anwesend sein. Im Darm vermißte ich bisher myeloische Bildungen und traf die Lymphfollikel völlig normal.

Adventitielle Myelopoese kann man an allen möglichen Orten wie im epiduralen Gewebe, ja selbst im Fettgewebe (eigene Beobachtung) antreffen.

Das Knochenmark ist zellreich und enthält alle Gebilde des myeloischen Gewebes. Das Retikulum ist oft spärlich. Die Mengenverhältnisse der einzelnen Zellarten sind sehr schwankende; gewöhnlich dominieren die neutrophilen Myelozyten, selten die eosinophilen, oft die Myeloblasten. Als Zeichen atypischer Wucherung sind ganze Nester der gleichen Zellart vorhanden und ist der Aufbau darin vom normalen Mark abweichend.

Viele Gefäßwände sind von myeloischen Zellen infiltriert, so daß Blut und Markgewebe oft nur durch dünne Endothelschichten getrennt sind. Banti erwähnt auch das Übergreifen myeloischer Bildungen aufs Periost und auf das extrakapsuläre Bindegewebe der Lymphknoten (ebenso eigene Beobachtung).

Aus all diesen genaueren histologischen Untersuchungen, gleichzeitig von Meyer und Heineke wie von Fabian und Naegeli erwiesen, denen diejenigen von Hindenburg aus früherer Zeit hinzugefügt werden dürfen, ergibt sich ein *scharfer Gegensatz in den Organveränderungen zwischen myeloischer und lymphatischer Leukämie*. Nicht allein die wuchernde Zellart, sondern schon die *Lokalisation* der beiden Gewebswucherungen ist so prinzipiell verschieden, daß wir daraufhin allein schon berechtigt wären, eine scharfe Trennung der Leukämien durchzuführen.

Wenn ich ab und zu an einzelnen Orten tatsächlich auch eine lymphatische Überproduktion gefunden habe, so dürfte die natürlichste Erklärung dafür die sein, daß das an vielen Stellen verdrängte lymphatische Gewebe anderswo stärkere Lymphopoese einleitet, genau wie bei Lymphadenose das verdrängte myeloische Gewebe adventitielle vikariierende Lager bildet.

Literatur der chronisch myeloischen Leukämie[1]).

Arnsperger, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 1. — Bacher, Kongr.-Ztbl. **19**, S. 105 (Leuk. und Nervensystem). — Baetzner, Inaug.-Diss. München 1903. — Banti, Ziegl. Zentralbl. 1904, Nr. 1. — Baudouin et Parturier, Rev. neurol. 1910, S. 673 (Paraplegie). — Bayer, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **22**. 1910 (Eisenstoffwechsel). — Berghinz, Lt. S. 426. — Blum, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1047, Ref. (Priap.). — Bondi, Prag. med. Wochenschr. 1901, Nr. 26. — Borissowa, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1903, 2. Fall. — Bramwell, Clin. studies 1907. — Browning, Lancet 1905. — Bruusgaard, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**. 1911 (Hautaffekt). — Campbell, Lancet 1906, Mai. — Cassel, Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 4. — Cesa Bianchi, Haematologica **2**, 65. 1921 (aleukämisch). — Chosrojeff, *Fol. haematol.* A. **20**, 33. 1915 (Subleukämie). — Dallas, Arch. des

[1]) Zahlreiche Beobachtungen s. Literatur über Leukämie und Röntgenstrahlen, S. 387. Hier beschränke ich mich auf den Hinweis von genauer studierten, interessanten oder theoretisch wichtigen Angaben.

malad. du coeur 1910 (An. pseudol.). — Debove, Arch. de gén. méd. 1903, Nr. 29; Gaz. des hôp. civ. et milit. 1905, S. 1161; Journ. of practiciens 1908. — Decastello, Mtt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien **11**, 60, 145. 1912; Fol. haematol. **13**, 471. 1912. — Delhougne, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1917 (Milzexstirpation). — Diel u. Levy, Zeitschr. f. klin. Med. **86**. 1918 (aleukämisch). — Dietrich, Kombination mit Granulomatose siehe Lympho-Granulom, Doenecke, Med. Klin. 1920, S. 781. — Ducati, Fol. haematol. 1906, S. 506. — Ebstein, Virchows Arch. f. pat hol. Anat. u. Physiol. **154**. — Eisenlohr, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **73**. — Eisenstädter, Wien. med. Wochenschr. 1907, S. 742. — Elfer, Fol. haematol. **5**, 265. — Falconer, Lancet 12. V. 1906. — Favera, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **47** (Priap.). — Ferrarini, Fol. haematol. 1906, S. 504. — Findlay, Glasgow med. journ. 1906. — Finkelnburg, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 294. — Fischer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**. 1904. — Fischer, S. 258. — Flesch, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 16. — Fleischer u. Penzoldt, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **26**. 1880. — Frank u. Isaac, Zeitschr. f. klin. Med. **74** (Terminal kleinzellige Myeloblasten). — Frugoni, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 23. — Grafe, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. — Guglielmo, Fol. med. **6**, 1. 1920. — Guinon et Simon, Bull. de la soc. de péd. de Paris 1909, S. 16 ($1^1/_4$jähriges Kind). — Gulland a. Goodall, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1908. — Gunkel, Americ. med. 6. I. 1906. — Haenisch u. Querner, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. — Häseler, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 1914 (aleukämisch). — Heuck, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **78**. — Hindenburg, Lit. S. 427. — Hirschfeld, Verein f. inn. Med. 15. XI. 1908; Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 126 (aleukämisch). — Hirschfeld u. Tobias, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 6. — Hirschlaff, Dtsch. med. Wochenschr. 1899; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**, Fall 2. — Hutchinson, Lancet 1904. — Jaksch, Prag. med. Wochenschr. 1896 u. 1901; Zeitschr. f. Heilk. 1901. — Jousset, Fol. haematol. 1906, S. 485. — Kaltenschnee, Inaug.-Diss. Jena 1911 (Trauma). — Karsner, Univ. Penna. M. B. 1910. — Keuper, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130** (aleukämisch). — Königer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. 1906. — Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1421 (subleukämisch). — Kunst, Med. Klin. 1907, Nr. 45 (Priap.). — Langsch, Monatsschr. f. Kinderh. **21**, 152, 1921 (Kinder). Lazarus, S. 428. — Ledingham, Lancet 1905. — Lehndorff u. Zak, Fol. haematol. 1907, S. 636; Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 9. — Lésieur et Froment, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 4 VI. 1909. — Lévai, Ärztl. Sachverst.-Ztg. 1912, S. 405 (Trauma). — Levy, Fol. haematol. A. **25**, 63. 1920 (aleukämisch). — Lindner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**. 1905. — Liniger, Monatsschr. f. Unfallheilk. u. Invalidenw. **19**, 57. 1912 (Trauma; Priap.). — Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 360 (Vesikatorversuch). — Lubliner, Lit. S. 399. — Matsunaga, Ziegl. Zentralbl. **29** (Nierenhilus myeloisch). — Ménétrier et Aubertin, Arch. de méd. expérim. 1906; Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1906. Monogr. Paris 1906. Masson. — Meisenburg, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 853. — Erich Meyer, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1912. — Meyer u. Heineke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1907. — Milchner, Zeitschr. f. klin. Med. **37**. 1899. — Minkowski, Kongr. f. inn. Med. 1899. — Mosler, Monogr. Berlin 1872 (ältere Lit.!); Dtsch. Arch. f. klin. Med. **24**. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 49. — Müller, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 713. — Nanta, Lit. S. 428. — Neumann, Arch. f. Heilk. **11**. 1870; Berl. klin. Wochenschr. 1878 u. 1880. — R. Neumann, Monatsschr. f. Unfallheilk. u. Invalidenw. 1911, Nr. 11 (Trauma). — Paschen, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1069. — Paulicek u. Wutscher, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 4. — Perona, Gazz. d. osp. e d. clin. 1920, S. 844. — Pfeiffer, Zentralbl. f. inn. Med. 1904, Nr. 32 (Fibrin). — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1906; Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 90 (Remission!). — Ponfick, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **67**. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. **50**. 1903. — Rosenbluhm, Fol. haematol. **11**, 271. — Saphier u. Seyderhelm, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 69 (Hautinfiltration). — Schleip, Atlas. — Schmid, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76** (Stoffwechsel). — Schneiter, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — Schridde, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 20 (Histogenese). — Schüller, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 7 (aleukämisch). — Scott, Lancet 1907 (zuletzt 20% Myelobl.; Netz myeloisch). — Le Serrec de Kervily, Thèse. Paris 1905. — Simon, Americ. journ. 1903. — Simon a. Campbell, Med. news 1904. — Steffler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 309. 1912 (Übergang in Myeloblastenleukämie). — Steiner, Inaug.-Diss. Lausanne 1920. — Sternberg, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 11 u. 12 (Therapie). — Sticker, Zeitschr. f. klin. Med. **14**. 1888. — Stonjek, Inaug.-Diss. Leipzig 1909 (Priap.). — Studer, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1906 (Frühstadium). — Stursberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**, 292. 1914. — Taylor, Brit. med. journ. 1908. — Ter-Barsequiau, Rev. méd. de la Suisse romande 1913 (hämorrhagische Diathese). — Türk, Kongr. f. inn. Med. 1900, S. 251; 1906. — Waldeyer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **35**. — Warthin, Intern. clin. **4**. 1910 (Larynxaffektion; Priap.; kongenitale Lues, Leukämie

vortäuschend). — Webb, Inaug.-Diss. Breslau 1910 (Osteosklerose). — Weber, Transact. of the med. soc. London 1907. — Mac Weeney, Brit. med. journ. 1904. — Van der Wey, Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. **57**. — v. Winiwarter, Fol. haematol. **11**, 288 (Priap. operiert!). — Wipham, Fol. haematol. **12**, 275 (Kind). — Ziegler, S. 213; Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1910.

Die akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie, akute Myelose).

Abbildungen und Erklärungen Taf. XXV.

Lange Zeit galten alle akuten Leukämien als lymphatische; jetzt weiß man[1]), daß auch myeloische akut verlaufen und dabei starke Atypien in der Zytogenese aufweisen. Für die Gewißheit des akuten Verlaufes müßte zuerst ein aleukämisches oder doch subleukämisches Stadium konstatiert sein. Diesem Postulate genügen freilich nur wenige Beobachtungen (Billings und Capps, Mager und Sternberg, Hirschfeld und Alexander, Naegeli, Ziegler und Jochmann, Wynhausen, Herz usw.).

Es ist zu berücksichtigen, daß eine chronische Leukämie durch Milzinfarkt (eigene Beobachtung) oder septische Komplikation (eigene Beobachtung) scheinbar äußerst akut einsetzen kann, aber unzweifelhaft schon lange bestanden hat. Auch ist ein akuter Todesfall nach kurzer Beobachtung allein nicht beweisend; so erklärt sich kurzer Verlauf bei Falconer nur durch interkurrente Apoplexie.

Schon aus diesem Grunde sind alle Fälle ohne Sektion und sorgfältige histologische Untersuchung (Billings und Capps, Sabrazès beide, Grawitz usw.) nicht einwandfrei.

Das wichtigste Argument dafür, daß wirklich eine stürmische myeloische Affektion vorgelegen hat, bildet die hohe Zahl der Myeloblasten, so daß man allen Fällen ohne diesen Befund nicht so recht trauen kann.

Wäre z. B. der S. 383 erwähnte Fall von Morawitz gestorben infolge irgendeiner Komplikation, so hätte wohl fast niemand wegen des klinischen und hämatologischen Bildes (20% Myelozyten!) die Diagnose akute Myelose abgelehnt; weil aber die Affektion in Heilung überging, so hat es sich unzweifelhaft um Anämie und ungewöhnlich hochgradige myeloische Reaktion gehandelt. In diese Kategorie gehören viele S. 345 erwähnte Beobachtungen.

Einige gute Beobachtungen sind die folgenden:

Hirschfeld I. 6jähriger Knabe. Heftige Durchfälle, Fieber, Milz- und Lymphknotenschwellung. Schwere Anämie. L. 48 000—59 000. Myelozyten 12—23%, zahlreiche Lymphoidzellen. Eos. wenig bis 0. Mastzellen 0. Dauer 6 Wochen. Myeloische Milz mit kleinen Follikeln, myeloische Formationen in Leber, Lymphknoten und den Darmgeschwüren.

Lazarus und Fleischmann. Plötzliche Erkrankung mit Halsschmerzen, Fieber, starker hämorrhagischer Diathese. Ulzerös-gangränöse Stomatitis. Eiterige Tonsillitis. Lymphknoten-, Milzschwellung, Abortus. Tod nach 4 Wochen. Rapide Steigerung der L. von 91 000 auf 288 000, darunter 61% „Lymphoidzellen des Knochenmarkes“ mit allen Übergängen zu Myelozyten! Mastzellen 0. Eos. vermehrt. Myeloische Milz, Lymphknoten und Leber vergrößert.

---

[1]) Ich erkenne das Verdienst von W. H. Schultze für die Kenntnis der Myeloblastenleukämie voll und ganz an. Wie schwierig aber die Erörterung von Prioritätsfragen ist, zeigt gerade die Myeloblastenleukämie. Schon Zappert u. Ehrlich war (s. S. 169) das Vorkommen von reichlich ungranulierten Zellen bekannt gewesen, ohne daß sie aber eine Erklärung gegeben hätten. Ich habe dann 1900 mit der Aufstellung der Myeloblasten als besondere Zellart nachdrücklich auf solche Fälle hingewiesen und eine eigene Beobachtung von 1899 mit 268 000 L. und 54% Myeloblasten bei nur 3monatligem Verlauf bei einem 4jährigen Kinde erwähnt. Schon vorher hat Hirschlaff darauf aufmerksam gemacht, daß es auch andere akute Leukämien als solche mit fast nur mononukleären Zellen gebe; sein Fall konnte aber damals noch nicht recht gedeutet werden. Nach unserem heutigen Wissen ist es zweifellos eine akute myeloische Leukämie. Eine ganze typische akute Myelose sah ich dann 1905 und stellte damals sofort im Leben die richtige Diagnose vor der Sektion durch den Obduzenten Fabian. Die sofortige Publikation unterblieb, weil mehr Vergleichsmaterial für die in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 1907, dann erschienene Arbeit gesammelt wurde.

Erich Meyer und Heineke, Fall 7. Appetitlosigkeit, Dyspnoe, hämorrhagische Diathese. Zahngeschwür, schwere Anämie, Fieber, L. 45 000—50 000, 36—40% Lymphoidzellen, 10% neutr. Myelozyten, Mastzellen 0. Reichlich kernhaltige Rote. Alle Übergänge von Lymphoidzellen zu Myelozyten. Organe vollkommen nach dem Typus der myeloischen Leukämie umgewandelt.

Naegeli. 35jähriger Mann. Zuerst 6 Wochen lang Husten und Mattigkeit. Objektiv nichts. Arbeit nicht ausgesetzt. 15. IX. zu Hause. Leichtes Fieber, objektiv nichts außer Blässe. 19. IX.: Schlechtes Aussehen, hohe Fieber, pleuraler Erguß. Milz schwer palpabel, empfindlich, große Leber. Retinalblutungen. 21. IX.: Hb. 55 L. nicht vermehrt. 23. IX.: Rote 2 100 000, L. 20 400, 10,3 neutr. und 7,6% eos. Myelozyten, 15% Myeloblasten, Mastzellen 0. Milzschmerzen. 8. X.: Erythroblasten 9045 L. 125 000 dominierend Myeloblasten $61^1/_4$%, Myelozyten 9%, Mastzellen 0, massenhaft Erythroblasten. Thrombose der unteren Extremitäten. 15. X. Tod. (Leukämisches Stadium 3 Wochen.)

Leichenblut: L.-Zahl enorm, 74,5% Myeloblasten, 2% Riesenzellen, 3,5 + $1^5/_6$% Myelozyten.

Histologisch riesige myeloische Wucherung intrakapillär in der Leber, myeloische Milz und Lymphknoten. Myeloische Bildungen im Fettgewebe.

Hier stellte ich bei der ersten Untersuchung (21. IX. 1905) die Diagnose akute Myeloblastenleukämie. Abbildungen des Blutbefundes auf Taf. XVII, Abb. 2, 3. Aufl. Ausführlicher anatomischer Befund (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**. 1907).



Abb. 30. Akute Myelose.

Pappenheim und Hirschfeld. 25jährig. Abmagerung, hämorrhagische Diathese. Gangrän des Rachens. Milz und Lymphknoten nicht palpabel. Ohreiterung. Hb. 20%, R. 0,89, L. 235 000. Zahlreiche Erythroblasten. Dominierend Lymphoidzellen, viele Riederformen, Auerstäbchen, sehr wenige Myelozyten und Metamyelozyten. N. zum Teil ungekörnt, wenig Eos., keine Mastzellen.

Sektion: Lymphknoten leicht vergrößert, Milz klein, Femurmark dunkelrot.

Histologisch: Knochenmark myeloblastisch. Milz Follikelatrophie, Pulpa voll großer Lymphoidzellen. Lymphknotenstruktur verwischt, große Lymphoidzellen in Wucherung: „myeloblastische Wucherung".

Ziegler und Jochmann. 15jähriger Bursche. Schlingbeschwerden, Erbrechen, Mattigkeit, Fieber, häm. Perikarditis. L. 18 200, 45 600—276 000. Schwere Anämie. Myeloblasten und Myelozyten dominierten 65—72%. Eos. wenig. Mastzellen 0. Sepsis. Dauer 14 Tage.

Sektion: Nekrotische gangränöse Angina, häm. Perikarditis, große Milz mit großen Follikeln! Knochenmark graurötlich.

Histologisch: Follikel der Milz klein! Nur zum Teil erkennbar, meist fehlen sie! Myeoische Pulpa. Bronchialdrüsen myeloisch. Knochenmark vorwiegend Myeloblasten. Leber ntrakapilläre Wucherung. Myeloische Bildungen in Nebenniere. Nirgends lymphatische Wucherung, die lymphatischen Formationen in Nekrose. Tryptische Wirkung der Organe erstaunlich groß.

Die akuten Myelosen zeigen also klinisch stürmische, aber auch subakute Entwicklung, hämorrhagisch ulzerös-gangränöse Prozesse im Mund (s. Abbildung) und selbst im Darm (Hirschfeld), parosteale Prozesse, hämorrhagische Diathese und schwere Anämie. Der Unterschied ist gegenüber akuten Lymphadenosen (S. 416ff.) kein klinischer, sondern nur ein hämatologischer und histologischer.

Wichtig ist ganz besonders die Tatsache, daß die Zellbildung von vornherein eine hochgradig pathologische wird, indem im Blutbilde die unreifsten Elemente, die Myeloblasten, reichlich und allmählich immer zahlreicher auftreten. Gewöhnlich sind auch kernhaltige Erythrozyten sehr häufig. *Besonders beweisend ist die hohe Zahl der Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Myelozyten.* Vielfach sind Eos. selten und Ma. gar nicht da; indessen zeigten andere Beobachtungen diese Zellen doch recht zahlreich (Naegeli u. a.).

Die neutrophile Granulation kann in einer Anzahl der Fälle im Laufe der Krankheit fehlen oder schlecht ausgebildet sein, bis schließlich N. ohne Granula vorherrschen, so schon in dem früher lange Zeit unklar gebliebenen Fall von Hirschlaff, dann bei W. H. Schultze, Herz, Pappenheim und Hirschfeld, Butterfield u. a.

Die starke Atypie der Zellen prägt sich ferner aus im Auftreten eines dickeren Kernnetzes und im Auftreten sog. Riederzellen mit abnormer Kernlappung der Myeloblasten, ferner gibt es Zellen, die eine diffuse feine „azurophile“ Granulation zeigen, die zweifellos der jugendlichen neutrophilen entspricht, die sich aber unter den pathologischen Verhältnissen nicht weiter entwickelt.

Manchmal dominieren kleine Myeloblasten (eigene Beobachtung, 3. Aufl., Taf. XVII, Abb. 2, dann bei Isaac und Cobliner, Marchand, Lydtin, Chosrojeff, Döhner, Pappenheim und Hirschfeld usw.).

Wichtig ist endlich die Indophenolblausynthese der Myeloblasten bei akuter Myelose, sogar dann, wenn eine neutrophile Granulation sich nicht färben läßt, ferner die Guajakreaktion und das tryptische Verhalten des Blutes; doch haben alle diese drei Untersuchungen in einzelnen Beobachtungen wegen Fermentschwund versagt. Beweisend und eindeutig ist aber stets die positive Reaktion. Ein großer Milztumor, wie bei chronischer Myelose, ist oft vorhanden. Lymphknotenvergrößerung wird oft vermißt. Eine Thymusschwellung fehlt fast stets bei akuter Myelose. Bisher war ein mäßiger Thymus bei Krjukoff gefunden als myeloische Formation, sodann bei Mieremet, Embden und Steffen.

Das Knochenmark ist pyoid oder viel häufiger rot; mehrfach ist in den Röhrenknochen Fettmark getroffen (Hirschlaff, Erich Meyer und Heineke, Fall 17 = Fall von Butterfield, Herz, Reichmann, Voswinkel), niemals trotz Myeloblastenmark begegnen wir knötchenförmigen Einlagerungen wie bei Lymphadenosen im Knochenmark.

Beweisend ist endlich der histologische Typus der leukämischen Wucherung: Erdrückung des lymphatischen Apparates, myeloische Wucherung in der Milzpulpa und im Zentrum der Lymphdrüsen, besonders aber die enorme intrakapilläre Wucherung in der Leber, die in meinem Falle zu intraazinös entstandenen großen Leukomen führte, während im Gebiete der Pfortader nur sehr unerhebliche adventitielle Formationen sich fanden. Bei Meyer und Heineke, Ziegler und Jochmann, Port war sogar das interstitielle Gewebe ganz unverändert. Die Formationen enthalten massenhaft Myelozyten, daneben aber, wie auch das Knochenmark, Myeloblasten, die gewöhnlich weitaus dominieren, und zwar oft in allen Organen.

Es kommt aber auch vor (Fall Naegeli, S. 393), daß im Knochenmark die Zellzusammensetzung eine hauptsächlich myelozytische ist, so daß man aus den extramedullären Myeloblastenformationen das myeloblastische Blutbild abzuleiten genötigt ist.

Biologische Varietäten:

1. Subakute oder perakute Krankheitsbilder.

2. Formen mit niedriger oder verminderter Leukozytenzahl (Mager und Sternberg, Herz, Naegeli [mehrere Beobachtungen], Hirschfeld und Dünner, Roth, Klinger, Lydtin usw.).

3. Blutbilder mit geringerer Atypie, so im Anfang, oder starker Atypie mit viel Riederzellen.

4. Die stärker tumorähnlich wuchernden Hyperplasien (Sternberg, Buschke und Hirschfeld).

5. Die nach Lokalisation klinisch und anatomisch dem Chlorom entsprechenden Wucherungen, doch ohne grüne Färbung (Herbst).

6. Lokalisation der leukämischen Bildungen nicht wie beim Chlorom vorwiegend parosteal, aber doch einzelne Formationen grün (Zypkin).

7. Knochenmark grüngelb: Lydtin, oder grünlich: Boéchat.

8. Hierher scheinen mir endlich *Monozytenleukämien* zu gehören, bei denen im Blut bei oft sehr starken Leukozytosen enorme Zahlen von Monozyten gefunden werden. Zwar könnte man diese Fälle zunächst als Monozytenleukozytosen deuten, weil es sich ja um reife Zellen und nicht wie bei Leukämien um unreife und Vorstufen handelt; allein die histologische Untersuchung ergibt eine ausgedehnte Systemaffektion mit dem Typus der Myelose. Hierher zählen die Beobachtungen von

Reschad und Schilling: akuter Verlauf mit Purpura, ulzerierende Zahnfleischblutungen, Mattigkeit, Fieber, Noma. Tod nach 9 Wochen im Koma. Milz und Lymphknoten fehlen. R. 2,245—0,92, Hb. 20, L. 15 000—43 000—56 000, Monoz. 71,8—74%, zum kleineren Teil rundkernig, meist mit stark gelappten Kernen.

Bei Einsicht der Präparate bemerkte ich fast nur ganz typisch *reife* Monozyten. Sektion: Knochenmark myeloisch, positive Oxydasenraktion, Leber und Milz Monozyteneinlagerungen.

Fleischmann: 6 Wochen sehr matt, zeitweise Erbrechen. Durchfälle. Anämie, Hb. 64, R. 3,9; Leber und Milz nicht groß. L. 15 600, dabei 65% Monoz.; bei Einsicht der Präparate absolut typische reife Monoz. und charakteristisch fein, in größter Reichlichkeit granuliert. N. 7, Eos. 9, $\mathcal{L}$. 19%. — Später L.-Abfall auf 3700 und Monoz. 46, N. 33%. Besserung auf Röntgen und Arsazetin. Bei der Punktion des Knochenmarkes (Tibia) myeloische Zellen (fehlten jetzt noch im Blut!) + Monoz.

Nach längerem Verlauf Fieber, rapider Verfall, starke Anämie, nekrotische Gingivitis. Blut steril. L. 24 000—36 000, N. 4—4,6, Eos. 3—0, Monoz. und eine gewisse Zahl *Myeloblasten*!, 58,1 und 55,2 neutr. Myeloz., jetzt 3 und 1,1, dazu 10 und 14% *Promyelozyten.* Trennung zwischen Myeloblasten und Monoz. fast unmöglich. Sektion: Alle Organe myeloische Metaplasie; adventitielle Lagerung; positive Oxydasenreaktion. Im myeloischen Gewebe überall auch Monoz.

Endlich kommt hierzu noch die Beobachtung von Bingel mit sehr ähnlichem Verlauf (Purpura, Gingivitis, Fieber, Durchfall, Anämie, dann ulzerierende Stomatitis). 3 Tage vor dem Tod L. 16 500. Bei der Durchsicht auch dieser Präparate fand ich N. $38^{1}/_{4}$, Eos. 0. Ma. 0, Myeloz. 0, Monoz. $44^{1}/_{4}$, $\mathcal{L}$. $16^{1}/_{4}$, Plasmaz. $2^{1}/_{4}$%. Auch hier typische reife Monoz.

Sektion: Myeloische Wucherung, streifenförmig in der Leber, Knochenmark rein myeloisch; reichlich Megakaryozyten; Milzfollikel komprimiert.

Diesen 3 Beobachtungen, die ich alle selbst in den Blutpräparaten und Organschnitten einsehen konnte, kann ich noch 3 weitere Fälle zufügen:

1. Beobachtung Dr. v. Hößlin: Septisches Krankheitsbild. Sektion: Eiterherd im Mittellappen der rechten Lunge, mit Durchbruch gegen das Perikard. Myelobl. 3,1, unreife Myeloz. 3,6, halbreife 0,9, reife 0,4, Metamyeloz. 0,2, eos. Myeloz. 0,1, N. 5,5, Zwischenformen von Myelobl. zu Monoz. 7,7, Monoz. 69,1, $\mathcal{L}$. 9,2, Normobl. 0,1%.

2. Akute myeloische Leukämie mit viel Monoz., Übergang in terminale kleinzellige Myelobl.-Leukämie. — 34jähriger Mann, Angina necrotica, Fieber 39—40°. Dyspnoë. Septisches Bild. Nur kleine Drüsen am Hals, sonst keine. Leber und Milz nicht groß. Petechien. Subikterus. Hauteffloreszenzen. Spur Eiweiß; einige Zylinder. Blutkultur steril. Netzhautblutungen.

15. XI. Hb. 80, R. 3,44, L. 126 000, Myelobl. 10,2, unreife Myeloz. 37,8, halbreife 1,4, N. 4,2, Zwischenformen von Myelobl. zu Monoz. 17,6, Monoz. 12,2, $\mathcal{L}$. 12,4, Plasmaz. 1,8, Normobl. 2,4%. — Fieber blieben hoch; kleine Besserung auf Röntgen und Arsen.

6. XII. Hb. 48, R. 1,84, L. 7800, Myelobl. und unreife Myeloz. in Zunahme, N. 12,5, 27,5%, Monoz. und ihre Vorstufen in Abnahme.

11. I. Neue Fieber, schwere Stomatitis, hämorrhagische Diathese. L. ca. 20 000, Myelobl. (fast alle klein) 90,9, unreife Myeloz. 0,2, N. 0,8, Ma. 0,1, Monoz. nur als ganz unreife Vorstufen 1,3, *L*. 6,1, Normobl. 0,6%.

1. II. Exitus nach Pleuropneumonie und häm. Nephritis. Sektion: Femur meist Fettmark. Nur Halsdrüsen geschwollen. Histologisch: Typisch myeloische Gewebswucherung.

3. Mann von 50 Jahren, allmähliche Abmagerung, große Leber und Milz, gelbliches Aussehen. L. zwischen 4000—5000. keine Myeloz., aber bis 60% Monoz.; auch mit Mitosen Sektion: Myeloische Wucherung in Leber, Milz und Knochenmark.

Aus all diesen Beobachtungen erhellt die enge Beziehung dieser Monozytenleukämien und -leukozytosen zur akuten und subakuten Myelose, und auch das klinische Bild ist völlig analog.

Ich halte daher die *Monozytenleukämie* für eine *oft nur temporäre, initiale Variante* der *Myeloblastenleukämie*, in die sie übergeht, wenn das Leben genügend lange erhalten bleibt.

Diagnose der akuten Myelose.

Das klinische Bild, besonders in seiner raschen Entwicklung, dann die hämorrhagische Diathese, die gangränösen Prozesse der Mundhöhle führen bei guter Kenntnis des Krankheitsbildes rasch zur Diagnose. Entscheidend ist der Blutbefund mit den Myeloblasten. Schwierigkeiten entstehen wie bei akuter Lymphadenose (S. 421), besonders bei sehr niedrigen L.-Zahlen und bei dem Bilde der Sepsis, ferner bei initialen Fällen.

Übersicht über die akuten Leukämien bes. akuten Myelosen.

Die folgende Übersicht faßt die klinischen und autoptischen Erscheinungen zusammen und gibt eine fast alle Vorkommnisse erschöpfende Übersicht:

Klinische Befunde	Sektionsbefund	Aus der Symptomatologie entstehende Fehldiagnosen
A. Anämiebild.	Extreme Blässe aller Organe, bes. Gehirn, Nieren, Herz	Schwere tödliche Anämie
		Atypische pernic. Anämie (bei aleukämischem Blutbild)
im Gegensatz dazu aber	dunkelrotes Knochenmark	
B. Schwere hämorrh. Diathese	Überall Petechien, Haut, Mukosa, subpleurale subendocardiale, Blutungen in die Adventitia der Gefäße	Werlhof
1. in der Mundhöhle	Schwellung, Ulzeration der Gingiva	Sporadischer Skorbut, Stomatitis ulcerosa
2. Perikardiale oder pleurale Ergüsse	Pericarditis, Pleuritis haemorrhagica	Sept. Pericarditis od. Pleuritis
3. Blutiges Erbrechen und blutige Durchfälle	Blutungen in der Magen- und Darmmukosa	Gastroenteritis haemorrhagica. Typhus, Paratyphus
4. Schwere uterine Blutungen	Uterus groß, voll Blutkoagula, Mukosa von Blutungen durchsetzt	Sept. haemorrh. Endometritis
5, Akute Nierenblutung	Leukämische Infiltrate im Nierenbecken	Akute hämorrhagische Nephritis
C. Infiltrate	Leukäm. Hyperplasie	Maligner Tumor, ev. lokalisiert; z. B. am Schädel oder in der Mamma, Kompressionsmyelitis
1. parosteal. Chlorom		
2. große Leber und Milz	parosteal und in der Dura	
3. große Drüsen		Pseudoleukämie

Klinische Befunde	Sektionsbefund	Aus der Symptomatologie entstehende Fehldiagnosen
D. Ulzerös-gangränöse Prozesse		
1. Mundhöhle	Nekrot. diphtheroide Prozesse	Sept. Angina od. Diphtherie. Noma
2. Darm	Schwellungen und Verschorfungen der Follikel und Plaques	Typhus, Paratyphus
E. Kombination mit Sepsis (pos. Bakterienbefund)	Endocartitis	Sepsis, Endocartitis sept.
F. Aleukämische und subleukämische Formen	Hyperplasie von Lymphknoten, Leber, Milz, Knochenmark	Pseudoleukämie, Osteomyelitis, Sarkomatosis, Osteomyelosarkomatosis, Myelosarkomatosis

Bei Hirschfeld und Dünner fehlten bei septischem Krankheitsbild Lymphknoten und Milzschwellung; es entwickelte sich eine schwere Anämie (Hb. 35, R. 1,7). Die L. sanken von 4000—900—400! Entscheidend war der Blutbefund mit 83% mittelgroßen Myelobl. und die ausgedehnten Ulzerationen am Zahnfleisch und hartem Gaumen. Bakteriologischer Befund negativ. Organe überall Myelobl.-Wucherung.

Für die *Differentialdiagnose der beiden akuten Leukämien* entscheidet der Nachweis von Myeloblasten oder der $\mathcal{L}$. Gewöhnlich fällt der Entscheid leicht, weil bei Myelose alle Zwischenformen von Myeloblasten zu Myelozyten auftreten, außerdem zahlreiche neutrophile Leukozyten und neutrophile, seltener eosinophile Myelozyten, während bei Lymphadenose die $\mathcal{L}$. dominieren, bald große, bald kleine und alle Zwischenformen, nicht aber Zwischenformen von ungranulierten Zellen zu granulierten auftauchen.

Ab und zu kommen freilich, besonders im Anfang, Myeloz. auch bei Lymphadenosen vor (Reizungsmyelozytose, Pappenheim), indem wie bei Wucherung maligner Tumoren im Mark dieses seine jugendlichen unreifen Zellen nicht zurückhalten kann; aber die Zahl derselben nimmt progressiv ab, je mehr lymphatisches Gewebe im Knochenmark zur Alleinherrschaft gelangt.

Charakteristisch bleibt ferner, daß diese Myelozyten meist halbreife oder reife Formen vorstellen, und daß die jugendlichsten, unreifsten Formen ganz fehlen oder doch unverhältnismäßig spärlich ausfallen, während bei akuten Myelosen die Hauptmenge auf diese unreifste Gruppe fällt.

Bei Fällen von fast ausschließlichem Vorkommen von Lymphoidzellen im Blute entscheidet die Kernstruktur der Zellen und eine positive Fermentreaktion. Schließlich gibt die histologische Untersuchung stets ganz klaren Aufschluß besonders durch Oxydasenreaktionen und durch die Lokalisation des wuchernden Gewebes.

Eine Mitteilung von Chosrojeff spricht von gewissen Schwierigkeiten, nach der Kernstruktur die Myelobl. von $\mathcal{L}$. zu trennen, da man atypische Kerne der Myelobl. antreffen könne mit plumperem Kernbau; aber die positive Fermentreaktion und die typisch myeloische Systemaffektion war beweisend. Es waren dies ältere Zellen mit pathologisch fehlender Granulation.

Diese Schwierigkeiten sind ohne weiteres zuzugeben und bei stark atypischer Zellbildung (s. S. 167, 172 u. 173) erheblich.

Recht große Schwierigkeiten bereitet die klinische Trennung der akuten Myelosen von den akuten Lymphadenosen nach dem Befallensein einzelner Organe. Es scheint aber immer mehr, daß alle parostealen Affektionen der Myelose angehören. Nie beobachtet ist bisher bei der Myelose das Bild des großen Mediastinaltumors. Solche Formen zählen offenbar ausnahmslos zur Lymphadenose.

Nicht maßgebend ist bei stürmischen Erkrankungen die Beteiligung der Lymphknoten, da man auch bei Myelosen mitunter sehr starke Hyperplasien antrifft. Auffällig bleibt aber, daß diese Lymphknoten doch meist eine geringe Rolle spielen und mitunter wieder zurückgehen. Besonders gilt dies für die sekundäre finale Myeloblastenleukämie, die aus chronischer Myelose entstanden ist. Bei akuten Lymphadenosen spielt die Lymphknotenaffektion eine ganz anders dominierende Rolle. Hier sind auch Hautknötchen häufiger und diffuse Infiltrate der Haut, die kaum je bei der Myelose auftreten; wohl aber kenne ich eine akute Myeloblastenleukämie (subleukämisch) mit großen Tumoren in der Haut des Stammes wie auch in der Literatur Hautknoten jetzt mehrfach beschrieben sind.

Ferner kommt offenbar das klinisch manifeste Ergriffensein der Speicheldrüsen nie bei Myelosen vor, während mikroskopische Befunde von Entwicklung myeloischen Gewebes natürlich vorhanden sein können.

Seit längerer Zeit vertritt Sternberg die Auffassung, daß die akute *Myeloblastenleukämie lediglich eine Äußerung der Sepsis* sei.

Gewiß hat Sternberg insofern recht, als in der Tat einzelne der Publikationen nur septische Erkrankungen mit geringer myeloischer Reaktion und wenigen Myeloblasten darstellen (Fälle von Zypkin, Gans) und bescheidener myeloischer Metaplasie, und so ist es denn auch ganz allgemein bei der Sepsis, daß nur ganz wenige Myelozyten und noch viel weniger Myeloblasten ins Blut kommen; aber andererseits gibt es akute Myelosen mit enormen Myeloblastenzahlen im Blute (s. Naegeli, S. 393, und Krjukow, bis 1 266 000 L.), und vor allem hochgradigste myeloische Gewebswucherungen (s. z. B. die Leberbefunde von Naegeli, Abbildung! Leukämie! Monographie), wie etwas Ähnliches bei Sepsis auch nicht annähernd erreicht wird.

Bei solchen Befunden ist eine Äußerung der Sepsis ausgeschlossen, wie sich denn auch Hedinger, Askanazy, Ghon, Boéchat, Mönckeberg, Steffen gegen Sternberg geäußert haben.

Übrigens ist öfters auch von zuverlässigster Seite ein negativer bakteriologischer Befund erhoben worden, und Jochmann schreibt, daß das Blut steril oder nur sekundär infiziert sei, und er betont, daß es eine „Verkennung von Ursache und Wirkung wäre", wenn man die gefundenen Bakterien als die Erreger der Krankheit ansprechen wollte. Daher ist auch an bloße Kolonisation der Myeloblasten (Paltauf, Kahn) nicht zu denken.

Gewiß sind diese Unterschiede im Blut wie im Gewebe quantitative; aber die Differenzen sind gewaltig, und niemals gelingt es im Tierversuch, bei septischer Infektion durch irgendwelche Reize oder Mittel ausgesprochen leukämische Blutbilder oder Gewebsformationen zu erzeugen.

Zur Literatur der akuten myeloischen Leukämie.

Arneth, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**. 1901 (Leukanämie, s. dort). — Barat, s. Leukanämie. — Barrenscheen, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 293. — Bauermeister, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 24 (ungenau). — Baar u. Kornitzer, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 34 (Bakterienbefund). — Beltz, Lit. S. 426. — Benjamin u. Sluka, Jahrb. f. Kinderheilk. **65**. 1907. — Billings u. Capps, Americ. journ. 1903 (erst aleukämisch, dann L. 540 000 und 39% Myelobl.; Sektion fehlt). — Bingel, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 49 (Monoz.-Leukämie). — Bingel u. Betge, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **4** (anscheinend an Diphtherie erkrankt; Myelobl. 82—71%; Oxydasenreaktion und Guajakreaktion positiv). — Boéchat, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13**, 489. 1913. — Broussolle, Kongr.-Zentralbl. **17**, 288. — Burckhard, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **6** (Hautaffekt; neutr. Myeloz. 74,6%). — Buschke u. Hirschfeld, Fol. haematol. A. **12**, 73 (als Myeloblastensarkomatose, sehr stark tumorartig wachsend; Hautknoten; erst aleukämisch). — Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92** (subakute Myeloblasten-Leukämie, sehr viel Myeloblasten; Fettmark; gleicher Fall wie Nr. 17 von Meyer-Heineke). — Butterfield usw., Fol. haematol. **8**. 1909 (26,8% Myelobl.). — Citron, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 629; Fol. haematol. A. **20**, 1. 1915. — Coyon, Kongr.-Zentralbl. **17**, 287. — Döhner u. Pappenheim, Fol. haematol. **16**, 143. 1913 (kleinzellig).

— Dunn, Proc. of the pathol. soc. of Philadelphia 1909; Quart. journ. of med. 1913, S. 293. — Elder a. Fowler, Edinburgh med. journ. 1904 (schwere Anämie, L. maximal 20 000; 13% Myeloz., massenhaft Erythroblasten; myeloische Milz; hämorrhagische Diathese, ulzeröse Gingivitis; Dauer 6 Wochen; Leukämie nicht bewiesen; eher nur schwere Anämie). — Ewing, Lehrbuch (unsicher). — Fabian, Naegeli u. Schatiloff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190** (Fall 10!). — Fabbretti, Fol. med. **6**, 395. 1920. — Falconer, Lancet 12. V. 1906. — Fießinger, Kongr.-Zentralbl. **17**, 288. — Fießinger et Marie, Trib. méd. 16. I. 1909; Sem. méd. 1909, S. 35. — Fischer, S. 258 (1. Fall klinisch für Febris puerperalis gehalten; genaue Histologie; 2. Fall = Beobachtung von Naegeli). — Fleischmann, Fol. haematol. A. **20**, 17. 1915 (Monozyten Leukämie subleukämisch). — Fränkel u. Ulrich, Med. Klin. 1921, S. 471. — Füchtner, Med. Korrespbl. f. Württ. 1920, S. 1. (mit Miliartuberkulose). — Gordinier, Bull of Johns Hopkins hosp. 1904, S. 314 (= chronische Leukämie). — Ginsburg, Inaug.-Diss. Zürich 1905 (ist Lymphämie nach Einsicht der Präparate). — Goodall, Edinburgh med. journ. 1912, S. 500 (Kind von 10 Wochen). — Grawitz, 4. Aufl. (kein atypisches Blutbild; Beginn nicht beobachtet; keine Sektion; als akute Leukämie zweifelhaft). — Gunewardene, Kongr.-Zentralbl. **13**, 519 (3jähriger Knabe; Hautknoten). — Harrison, Lancet **198**, 252. 1920 (mit Mediastinaltumor!). — Hayem, Cpt. rend. de la soc. de biol. 31. XII. 1898 (viel Lymphoidzellen). — Herbst, Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**. 1910 (1jähriges Kind; Bild des Schädelchloroms, aber ohne grüne Farbe; Myelobl. 88% auf 350 000). — *Herz, Monographie.* Wien 1911; Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14 (Fall 1 mit Sepsis; Myelobl. 80%, Röhrenknochen Fettmark; Fall 2 nur 880 L. bei schwerer Anämie und Sepsis). *Die akute Leukämie, in Kraus u. Brugsch,* **1919**. — Hertz u. Kino, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 11 (90% Myelobl., viele Riederformen). — Herzog, Virchows Archiv **233**, 320, 1921 (mit Oxydasenschwund). — Herxheimer, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2506 u. 2573. — Hirschfeld, Fol. haematol. 1904, S. 150, Sammelref.; Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 32; ebenso 1907, Nr. 25; 1912, S. 2119 (Trauma; Tuberkelbazillen). — Hirschfeld u. Alexander, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 11. — Hirschfeld u. Dünner, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 1. — Hirschlaff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62** (Fall 1: Lymphknoten und Milz klein; Fettmark; polymorphkernige L. ohne färbbare neutr. Granula! hohe Zahlen von Lymphoidzellen). — Isaac u. Cobliner, Fol. haematol. A. **10**, 459 (1. Fall kleinzellig, 71,7% Myelobl.; 2. Fall 81,8% Myelobl., zum Teil mit Auerstäbchen; Oxydasereaktion in allen Blutzellen positiv). — Jagic, Wien. med. Wochenschr. 1910, S. 702. — Jochmann u. Blühdorn, Fol. haematol. **12**, 181. 1911 (Blut steril). — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. **84**, 106. 1921. — Kahn, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **9**. 1912. — Klein, Fol. haematol. **10** (Fall 9; Dauer 6 Monate; Myelobl. dominieren; positive Oxydasereaktion und peptisches Ferment; Monogr. S. 175; 6 Beobachtungen). — Klinger, Charité-Annalen 1911 (aleukämische L. 1500; Myelobl. 56%; Blut steril). — Knox, Americ. journ. of dis. of childr. 1916 (1jähriges Kind). — Koroleff, Russ. Arzt 1908. — Krjukow, Fol. haematol. A. **15**, 328. 1913. — Labbé u. Baumgartner, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1914. — Laederich, Arch. des malad. du coeur 1912, S. 497 (unklar). — Lazarus u. Fleischmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 30. — Lehndorff, Fol. haematol. **17**, 62; Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1914, Nr. 7. — Lenk, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 1130 (kombiniert mit Diabetes insipidus). — Löwy und Dimmel, Wien. Arch. f. inn. Med. (Monozytenleukämie) **2**, 233, 1921. — Lommel, Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 835. — Lubliner, Fol. haematol. A. **22**, 15 (Hautknoten). — Lüdke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. — Lytkin, Fol. haematol. A. **15**, 316. 1913. — Mager u. Sternberg, Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 49 (L. im Leben nicht vermehrt, Leichenblut 21% Myeloz.; alle Organe myeloische Wucherung). — Magnus, Zeitschr. f. klin. Med. **71** (schwere Anämie; L. 71 000, viel Erythrobl., 23% Myelobl., myeloische Leber und Milz). — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 924 (kleinzellig!). — Marchet et Rieux, Arch. des malad. du coeur 1913, S. 574. — Masing, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94** (zweifellos akute myeloische Leukämie). — Maynard, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 238. 1921. — Erich Meyer u. Heineke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1907 (Fall 17). — Osk. Meyer, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **15**, 40. 1914. — Mönckeberg, S. 388. — v. Müllern, Lit. S. 415 (Fall 5). — *Naegeli, Monogr.* S. 415. — Packard, Americ. journ. **160**, 883. 1920. — Paisseau, Soc. méd hôp. Paris 1921, S. 1424 (periosteale Infiltration). — Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1, S. 163. — Pank, Inaug.-Diss. Göttingen 1911. — Panton u. Tidy, Lit. S. 428 (Fall 3: Dauer 5 Monate). — Pappenheim, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 2; Fol. haematol. **4**, 301, Suppl.; Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 163. — Pappenheim u. Hirschfeld, Fol. haematol. **5**, 347 (Fall 1). — Peters, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1478 (96% Myelobl., 3% Eos.; Oxydasereaktion positiv, ebenso in allen Organen). — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, V. B. S. 76. — Port, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96** (hämorrhagische Diathese; Myelobl.

73,6% auf 159 400). — Pribram u. Stein, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 2021. — Reichmann, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2002 (aplastisches Knochenmark). — Reschad u. Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1981. — Relz, Arch. des malad. du coeur 1921, S. 167. — Rieux usw., Arch. des malad. du coeur 1910, S. 415. — Roman, S. 416. — Roth, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 75. 1913 (subleukämisch mit Miliartuberkulose). — Rousseau - Delille, Progr. méd. 1912, S. 329. — Sacconaghi, Fol. haematol. **2**, 659; Gazz. di med. ital. 1904. — R. Schmidt, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 1909, S. 91 (2 Fälle akut; großzellige Leukämie mit positiver Oxydasenreaktion). — W. H. Schultze, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**, 45. 1906. — Scott, Lancet 1907 (1. Dauer 3 Monate; Myelobl. 16—84%; Eos. und Ma. immer da). — Steffen, Fol. haematol. A. **21**, 59. — Steffler, Lit. S. 391 (L. 781 000; Dauer 4 Monate). — Sternberg, Naturf.-Vers. 1911; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 55; 1913, S. 98; Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 1623; 1913, S. 559; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916; Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 553. — Stewart a. Campbell, Montreal med. Journ. 1902, S. 272 (Sektion fehlt, L. nur 40 000). — Thomas, Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911 (ist Lymphadenose). — Thompson a. Ewing, Med. rec. 1898. — Treadgold, Lancet 1913, S. 94. — Verderame, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **200**. — Voswinkel u. Dunzelt, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100** (typhusartige Affektion mit B. paratyphi B.; L. bis 160 000 und 84% Myelobl.; Fettmark; Mark der kurzen Knochen hellgraugrün!). — P. Weber, Fol. haematol. **20**, 159 (Thymustumor). — Wechselmann u. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **66**; Dermatol. Zeitschr. **15** (subakut). — Wynhausen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92** (akute hämorrhagische Diathese; Myelobl. 36—88% und viele Zwischenformen zu Myeloz.). — Ziegler u. Jochmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 749 und Ziegler, S. 213. — Zuceola, Policlinico 1921, S. 116. — Zypkin, Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 2011 (akute myeloische Leukämie, Knochenmark graugrün! L. 658 000, 70,6% Myelobl.); Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**, 56. 1912 (= Sepsis; Myelobl. nur 2, Myeloz. 2,9%).

Myeloisches Chlorom = myeloische Chloroleukämie (Naegeli).

Chloromyelosarkomatosis (Sternberg), Chloromyelosis.

Als Chlorome bezeichnete man Erkrankungen, die vollkommen tumorartige *parosteale* (Askanazy, nicht periosteale), *grüngefärbte Wucherungen* aufweisen, die zuerst für Karzinome, dann als Sarkome erklärt worden sind. Es ergab aber eine genauere histologische Prüfung, daß wie bei den Leukämien eine generalisierte *Systemerkrankung* vorliegt, entweder eine myeloische oder eine lymphatische. Außerdem drängen sich die Zellen, genau wie die leukämischen Wucherungen, nur überall mechanisch ein, ohne fremdes Gewebe zu vernichten.

Gümbel, der Schüler Recklinghausens, kommt denn auch zu dem Schluß, daß „durchaus kein Sarkom" vorliege. Also gehört das Chlorom zu den Leukämien, von denen es nur als biologische Abart abgetrennt werden kann. Diese Auffassung ist zuerst von Recklinghausen, dann von Dock und Paltauf vertreten worden und wird heute fast allgemein geteilt; erst Askanazy tritt neuerdings für den Tumorcharakter der Chlorome wieder ein.

Die grüne Farbe ist ihrer Natur nach nicht sicher erklärt. Einzelne Autoren hielten den Farbstoff für ein gelöstes Lipochrom, andere nehmen lediglich eine Parenchymfarbe an.

So ist Askanazy der Meinung, daß myeloische Zellen eine spezifisch grasgrüne Farbe besitzen können. Er sah das Blut einer Leiche mit chronischer Myelose vollständig grün. Mehrfach wird angegeben, daß die sich leicht verlierende Grünfärbung der Tumoren durch Oxydasen (H_2O_2) wiederhergestellt werden könne; doch wird das von Askanazy bestritten.

Da manche Chlorome nur sehr geringe und in einzelnen „Metastasen" gar keine Grünfärbung aufweisen, so wird die Färbung fast allgemein nicht als etwas Spezifisches angesehen. So gibt es denn auch zahlreiche Übergänge zu anderen Leukämien (s. unten).

Anfänglich kannte man nur lymphatische Chlorome. In neuerer Zeit werden aber immer häufiger myeloische entdeckt, ja in letzter Zeit wurden sogar nur noch myeloische nachgewiesen, und ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß alle Chlorome myeloisch seien (Askanazy, v. Domarus). Fraglos sind myeloische Formen weit häufiger.

Das myeloische Chlorom ist wesensgleich der Myelose und höchstens eine biologische Abart. Gewöhnlich zeigt es *akuten Verlauf*, *starke Atypie* des *Blutbildes*, erheblich *infiltrative Wucherung*, meist auch *Vorliebe für parosteale Ausbreitung*. Aber alle diese Erscheinungen können auch fehlen, oder die eine oder andere sich auch bei ungefärbten Myelosen finden, so daß eine gleitende Reihe konstruiert werden kann als Beweis der engsten Zusammengehörigkeit.

Tumorartige Wucherung, aber keine parosteale Infiltrate boten die Beobachtungen Jakobäus I und II. Weiß und nicht grün waren die parostealen Wucherungen im Falle Hirschfelds und auch bei Rosenbluhm, während hier Knochenmark, Milz und Niere grüne Färbung aufwiesen.

Nicht tumorartig, aber mit Grünfärbung, verliefen die Fälle Türk, Fabian, Wetter, Butterfield, Lehndorff I, bei denen meist auch keine Prädilektion für parosteale Infiltrate vorgelegen hatte.

Besonderes Interesse beansprucht die Beobachtung von Paulicek und Wutscher, die im späteren Verlauf einer chronischen Myelose chloromatöse Wucherungen, aber ohne Veränderung des Blutbildes, antrafen; erst zuletzt war eine akute Myeloblastenwucherung eingetreten. Bei der Sektion waren dann die parostealen Infiltrate grün.

Eine Mittelstellung nimmt auch ein die Beobachtung von Roman: klinisches Bild und Blutbild der chronischen Myelose, aber grasgrünes Sputum, grüne Tumoren der Lymphknoten, Knoten in Leber und Nieren. Sodann gibt Askanazy an, bei einer Myelose bei der Sektion grasgrünes Blut, aber keine Knoten gesehen zu haben. Endlich verweise ich auf die interessante Beobachtung von Munk (S. 379), ungefärbte, aggressive Tumoren bei chronischer Myelose.

Die *klinischen Symptome* sind starke Anämie, rasch fortschreitende Kachexie, hämorrhagische Diathese, Knochenschmerzen und Bild der Knochenerkrankungen, besonders parosteale Auftreibung, Nervenlähmungen (Fazialis, Akustikus, Ischiadikus), ulzerös-gangränöse Prozesse als nekrotische Angina und Stomatitis, Schwellungen von Lymphknoten und Milz, doch oft nicht hochgradig, mitunter fehlend, auch ekzemartige Hautaffektionen oder sogar Hauttumoren (Jakobäus, Klein, Fabian).

Das Blutbild entspricht der akuten Myelose: zuerst niedrige L.-Werte, aber von vornherein große Atypie, viel Myeloblasten und Zwischenformen zu Myelozyten. Kernhaltige Rote sind bald reichlich, bald spärlich, Eos. und Ma. meist seltener. Bei längerem Verlauf stellen sich aber noch recht hohe L.-Werte ein.

So berichten Klein: 236 000 L., Myeloblasten dominierend; Jakobäus, Fall 1: 160 000, massenhaft Myeloblasten, Fall 2: 228 000 mit 90% Myeloblasten; Lehndorff, Fall 1: L. von 5100—85 000, Fall 2: 118 700 mit 95% Myeloblasten; Rosenbaum 735 000, dominierend ungranulierte Zellen; Rolleston: 730 000 L. In der Beobachtung von Fabian entsprach das Blutbild demjenigen einer chronischen Myelose mit viel Eos. und reichlich (!) Mastzellen. Hier liegt also auch hämatologisch eine Zwischenform zu chronischer Myelose vor. Sehr viel Eosinophile zeigte der Fall 1 von Jakobäus, enorm viel Mastzellen derjenige von Pope.

Manche Beobachtungen verzeichnen zwar dauernd relativ niedrige L.-Zahlen; aber die Zahl der unreifen Zellformen ist doch sehr beträchtlich oder dominierend, genau wie auch bei akuten Myelosen.

Als Zeichen ganz atypischer pathologischer Wucherung sieht man sog. Kernkonvolute, starke abnorme Lappungen, die übereinander liegen (Abbildung 3. Aufl. Taf. VII, Zellen 134 u. 135); doch ist auch dieses Verhalten kein gesetzmäßiges, indem solche Zellen mit Kernkonvoluten fehlen können und anderseits ohne Chlorom bei akuten Myelosen auftreten (eigene Beobachtungen).

Das Blut gibt positive Guajakreaktion, Indophenolblausynthese und meist auch Verdauung der Serumplatte; doch können diese Fermentreaktionen mitunter fehlen (Fermentschwund). Jakobäus fand das Serum grünlich, und die zentrifugierte Leukozytenschicht gab einen leicht grünlichen Schimmer, s. aber S. 59.

Der Verlauf des Leidens ist meist akut; doch kennen wir jetzt bereits Beobachtungen, in denen die Patienten $^{1}/_{2}$ Jahr (Klein) und $^{3}/_{4}$ Jahr (Bauer und Dürk) gelebt haben.

Die Sektion zeigte außer der Systemaffektion in den meisten Fällen parosteale Wucherungen mit Infiltration der Muskulatur, in anderen Darmfiltrate, ebenfalls aggressiv die Umgebung infiltrierend oder schwere Zerstörungen im Gebiete der Tonsillen.

Die Größe der Milz und der Lymphknoten ist sehr verschieden, ebenso die Färbung. Manchmal waren die Lymphknoten tiefgrün oder olivengrün, hier und da nur teilweise gefärbt. Im Knochenmark findet man bald diffuse, bald nur herdweise Grünfärbung.

Bemerkenswert ist das Fehlen von Knochenmarkshyperplasie im Falle 2 von Butterfield mit Fettmark in den Röhrenknochen.

Histologisch ergibt sich in allen genau untersuchten Fällen eine myeloische Systemaffektion in allen blutbildenden Organen und sehr oft auch an anderen Orten (Niere, Leber besonders, Darm, Prostata, Dura, Ovarien, Haut usw.). Nicht selten ist die Wucherung durchaus tumorähnlich aggressiv durch die sehr starke Infiltration, auch wo eine solche Durchdringung makroskopisch nicht aufgefallen ist.

Gewöhnlich dominieren in den Geweben die Myeloblasten, seltener sind granulierte Zellen vorherrschend, z. B. bestanden bei Dock und Warthin die parostealen Infiltrate fast allein aus eosinophilen Zellen. Helly traf im Knochenmark die meisten Zellen granuliert, in den extramedullären Bildungen aber fast nur Myeloblasten, ein Verhalten, das ich bei akuter Myeloblastenleukämie ohne Chlorom gesehen habe.

Stets ist das lymphatische Gewebe reduziert, so daß der histologische Gegensatz der beiden leukozytenbildenden Gewebe sehr scharf hervortritt. Mitunter ist starke Hämosiderose in den Organen gefunden worden.

Wesen der myeloischen Chloroleukämie. Sämtliche eingehend untersuchten Beobachtungen ergeben eine Systemaffektion, genau wie bei Myelosen; daher ist maligner Tumor ausgeschlossen. Zellatypie, die für Tumor sprechen sollte, findet man bei akuten, ja sogar häufig bei chronischen Myelämien, ferner höchst ausgesprochen bei Karzinosis des Knochenmarkes; mithin entbehrt dieses Argument jeder Beweiskraft.

Das tumorähnliche Verhalten der Wucherung gebe ich zu; es findet sich aber nie isoliert. Immer ist der ganze hämopoetische Apparat weitgehend affiziert. Unter solchen Umständen sind lokal stärkere Wucherungen nicht für Tumor beweisend; denn Ähnliches findet man schon bei gewöhnlichen Leukämien, z. B. Wucherung im normalen Fettgewebe, im Netz usw. Über diese Frage siehe eingehender S. 437ff.

Es erscheint heute überhaupt nur noch vom didaktischen Standpunkt und für ein Lehrbuch berechtigt, dem Chlorom eine gesonderte Besprechung zu widmen, da alle wesentlichen Unterschiede gegenüber den ungefärbten Systemaffektionen vollkommen fehlen. So mußte ich einzelne Fälle nur deshalb hier einreihen, weil an wenigen Stellen grüne Färbung gefunden worden ist, obwohl keine parosteale Affektion, kein tumorartiges Wachstum, keine stärkere Zellatypie im Blutbild besteht. Aber selbst wenn ein anderer Gesichtspunkt, z. B. das aggressive Wachstum oder die parosteale Wucherung als trennendes Prinzip durchgeführt würde, so blieben dieselben Schwierigkeiten der unnatürlichen Trennung, ein Beweis, daß unser Einteilungsprinzip eben ein unnatürliches und unwesentliches, kein prinzipielles gewesen ist.

Neuere Literatur der Chloroleukämien (lymphatische und myeloische).

Alexander, Zeitschr. f. Heilk. 1906 (Ohr). — Askanazy, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**. 1916. — Bauer u. Dürk, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39. — Behring u. Wicherkiewicz, Berl. klin. Wochenschr. 1882. — Benjamin u. Goett,

Fol. haematol. **6**, 152. — Benjamin u. Slucka, Jahrb. f. Kinderheilk. **65**. 1907, Lit.! — Bierring, Journ. of the Americ. med. assoc. 1912, S. 1435. — Bramwell, Edinburgh med. journ. 1902; Clin. studies, Edinburgh 1904 u. 1905; Brit. med. journ. 1902, S. 453. — Burgeß, Journ. of med. research 1912, S. 133. — Buschke, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 22. — Buschke u. Hirschfeld, Fol. haematol. A. **12**, 73. — Butler, Brit. med. journ. 1907. — Butterfield, S. 426. — Chiari, Zeitschr. f. Heilk. **4**, 177. 1883. — Dock, Americ. journ. 1893 (Lit.!). — Dock a. Warthin, Med. news 1904, Nr. 19; Transact. of the assoc. of Americ. physic. 1904 (Lit.!). — Dreßler, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **35**. — Dunlop, Brit. med. journ. 1902, S. 1072. — Eichhorst, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 129. 1921 (keine Monozytenleukämie!). — Embden u. Rothschild, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**, 304. 1914. — Esser, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 783. — Fabian, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**. 1908 (Lit.! Fall 2 myeloisch, dabei granulomartige Wucherungen. — Feer, Schweiz. Korrespbl. 1912, S. 758. — Finsterer, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **81**, 190. 1912. — Flohe, Inaug.-Diss. Bonn 1912. — Gade, Jahrb. f. Kinderheilk. **23**. 1885. — Graupner, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 682. — P. Grawitz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **76**. — Gümbel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**. 1903. — Gulland a. Goodall, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1906. — Gussenbauer-Chiari, Prag. med. Wochenschr. 1882, S. 438; 1883, S. 414. — Harris-Moore, Lancet 1902, S. 525. — Havillard, Proc. of the roy. soc. of med. 1909, S. 157. — Helly, Fol. haematol. **7**, 360; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909, Disk. — Heyden, Das Chlorom. Wiesbaden 1904. — Hichens, Brit. med. journ. 1903, S. 1632. — Hirschfeld, Fol. haematol. **2**, 665; Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 26; Zeitschr. f. Krebsforsch. **16**, 86. 1917 (aleukämisch). — Hitschmann, Wien. klin. Wochenschr. 1903. — Höring, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **1**. 1891; Inaug.-Diss. Tübingen 1891. — Huber, Arch. f. Heilk. **19**. 1878. — Hunt, Brit. med. journ. 1907. — Hürter, Sitzg. Marburg 27. V. 1916 (Serum grünlich). — Jakobäus, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96** (ohne parosteale Affektion). — Jaksch, Prag. med. Wochenschr. 1901; Zeitschr. f. Heilk. **22**. 1901. — Johannson u. Moritz, Fol. haematol. **6**, 243. — Klein, Fol. haematol. **10**. 1910. — Klein u. Steinhaus, Ziegl. Zentralbl. 1904. — Köbbel, Inaug.-Diss. Leipzig 1919. — Körner, Zeitschr. f. Ohrenheilk. **29**, **30**, **32**, **45**. — Krokiewicz, Wien. klin.-therap. Wochenschr. 1904, Nr. 49; 1905, Nr. 3. — Lang, Arch. gén. de méd. 1893/94; Monogr. (Lit.!) 1898, S. 98. — Leber, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **24**. 1878. — Lehmann, Petersb. med. Wochenschr. 1906, Nr. 36. — *Lehndorff*, Jahrb. f. Kinderheilk. **71**. *Monogr. Ergebn. d. inn. Med.* **1910**, S. 6; Fol. haematol. A. **9**, 309; Zeitschr. f. Kinderheilk. **5**, 201 (Bronchitis chloromatosa! Paraplegie); *Chlorome, in Kraus u. Brugsch* **1919**. — Leighton, Journ. of pathol. a. bacteriol. **12**. 1907. — Lubarsch, Zeitschr. f. Ohrenheilk. **32**. 1898. — Meixner, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 593. — Meller, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **62**. 1905 (Auge). — Mieremet, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**. 1914 (aleukämisch). — Mont Reid, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **95**. 1915. — O. Moritz, Fol. haematol. **4**, 634. — Osterwald, Arch. f. vergl. Ophthalmol. **27**. 1881. — Ottenberg, Americ. journ. 1909 (Auerkörper!). — Paltauf, in Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 3. Jahrg. — Pappenheim, Fol. haematol. **7**, 420; **8**, 185. — Paulicek u. Wutscher, S. 391. — Paviot et Fayolle, Prov. méd. 1897, S. 139. — Paviot et Gallois, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1897, S. 20. — Pfeiffer, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 36. — Pirquet, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1913, S. 57. — Pope a. Reynolds, Lancet 18. V. 1907 (bei 360 000 L. $6^1/_2$% Ma.!). — Port u. Schütz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. — Pribram, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2086. — Rabinowitch, Inaug.-Diss. Zürich 1915. — Recklinghausen, Tabgl. d. Naturf.-Vers. Straßburg 1885, S. 421. — Ribbert, Ziegl. Zentralbl. 1904, Nr. 9 (Erythroblastom!). — Risel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **71** (Lit.!). — Rolleston, Brit. journ. of dermatol. 1909 (Hautknoten). — Roman, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **55**, 61. 1912 (grasgrünes Sputum). — Rosenbaum, Fol. haematol. A. **12**, 125. — Rosenblath u. Risel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **72**. 1902 (Lit.!). — Saganuma, Klin. Monatsschr. f. Augenheilk. 1910. — Saltykow, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909. — Sattler, Transact. of the Americ. ophthalmol. soc. **13**, 214. 1912; Arch. of ophthalmol. **41**, 452. 1912 (mit initialem Mikulicz). — Sauer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**; Inaug.-Diss. Freiburg 1917. — Schlagenhaufer, Arch. f. Gynäkol. **95** (grüner Uterus). — Schmidt, Inaug.-Diss. Göttingen 1895. — M. B. Schmidt, Lit. S. 416. — Schmorl, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 9. — Senator, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1507. — Simon, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 893 (Beginn als maligner Mammatumoren). — Simonds, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2703. — Steinhaus, Arch. de méd. expérim. 1909, S. 64. — Stiénon, Arch. des malad. du coeur 1909, S. 9. — Sternberg, Wien. klin. Wochenschr. 1902; Zeitschr. f. Heilk. **25**; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**. 1905; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1904; Lit. S. 258. — Stevens, Glasgow med. journ. 1903. — Sutherland, Scott. med. journ. 1902.

— Treadgold, Quart. journ. of med. 1908, S. 239. — Trevithick, Lancet 18. VII. u. 22. VIII. 1903. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1902, 1903, S. 333 u. System, S. 1073. — Waldstein, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **91**. 1883. — Walls a. Goldsmith, Americ. journ. **147**, 836. 1914. — Ward, Brit. med. journ. 1913, S. 120 (sicher lymphatisch!). — Weinberger, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 461; Zeitschr. f. Heilk. **28**. 1907. — Wetter Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3** (wohl myeloisch mit Granulaschwund). — Winocouroff, Arch. f. Kinderheilk. **52**. — Wynter, Proc. of the roy. soc. of med. 1909.

Die chronische lymphatische Leukämie. Chronische Lymphadenose.

Abbildungen und Erklärungen s. Taf. XXIV.

Es handelt sich um eine chronische Hyperplasie und vermehrte Funktion des lymphatischen Gewebes im ganzen Organismus. Vor allem pflegen die Lymphknoten erheblich anzuschwellen. Eine Vergrößerung der Milz fehlt fast nie, und eine Wucherung von lymphatischem Gewebe im Knochenmark ist stets vorhanden. Außerdem weisen Thymus, Tonsillen, Leber, Haut, Speicheldrüsen, Darm usw. lymphatische Hyperplasien auf. Die vermehrte Tätigkeit all dieser Gewebe zeigt sich durch eine gewöhnlich enorme Zunahme der *L.* im Blute. Die Krankheit führt allmählich zu Kachexie und damit, oder durch interkurrente Affektionen, zum Tode.

Die Ätiologie ist vollkommen dunkel. Wir haben gar keine Anhaltspunkte, warum der gesamte lymphatische Apparat in Hyperplasie und vermehrte Funktion gelangt. Alle Bakterienbefunde haben sich als irrig, evtl. nur als Komplikationen des Leidens erwiesen. Gegen den Tumorcharakter (S. 437ff.) der Krankheit lassen sich gewichtige Gründe vorführen.

Das Vorkommen der Krankheit ist eher ein seltenes. Im frühen Kindesalter sind sicher chronisch verlaufende Fälle nicht bekannt; dagegen findet sich das Leiden bis ins höchste Alter (84. Jahr; eigene Beobachtung).

Klinisches Bild.

Die Patienten suchen den Arzt auf, weil sie eine schmerzlose, aber zunehmende Schwellung der Lymphknoten konstatiert haben. In einigen Fällen führte eine Mandelschwellung oder Wucherung im Epipharynx zu spezialärztlicher Behandlung, und wurde jetzt oder in der Folgezeit die Grundursache erkannt. Gar nicht selten entdeckt der Arzt zufällig, z. B. bei Abdominaluntersuchungen, eine mäßig vergrößerte Milz und nachher eine generalisierte Hyperplasie der Lymphknoten. Wiederum nicht selten führt den Patienten eine zunehmende Mattigkeit und Gewichtsabnahme zur Behandlung.

Das Aussehen der Patienten ist meistens blaß, jedoch nicht immer, namentlich nicht in den früheren Perioden. Aber auch später, bei recht weit vorgeschrittener Krankheit, kann man 100% Hb. und eine nahezu normale Gesichtsfarbe konstatieren.

Der wichtigste Befund ist das Vorhandensein einer sehr ausgedehnten schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Besonders die Glandulae cervicales, axillares und inguinales sind als meist bohnengroße, mitunter aber bis eigroße Körper sichtbar. Gewöhnlich bestehen ganze Ketten von Drüsen, die vollkommen frei verschieblich und nur selten miteinander verbacken sind. Regelmäßig ist dies nur bei den Axillardrüsen der Fall. Meist sind auch die nuchalen, kubitalen, retrosternalen, perimammaren Lymphknoten vergrößert. Die Haut zeigt keinerlei Entzündungserscheinungen. Durchbrüche oder Eiterungen kommen nicht vor, oder wenn einmal etwas Derartiges beobachtet wird, so handelt es sich unzweifelhaft um sekundäre Prozesse.

Die Größe der Lymphknoten an den einzelnen Regionen wechselt und kann sich im Laufe des Leidens ändern. Das ist aber kein Beweis der Fortleitung der Krankheit auf neue Gebiete, weil auch die kleinen und kaum fühlbaren Lymphknoten histologisch immer stark affiziert sind.

Die Drüsen selbst sind mäßig hart und ändern ihre Konsistenz im Laufe der Jahre kaum (im Gegensatz zu entzündlichen Erkrankungen).

Eine *Milz*vergrößerung fehlt fast nie, ist sehr selten so mäßig, daß sie wenigstens nicht perkussorisch nachgewiesen werden könnte. Ganz gewöhnlich trifft man palpable Tumoren, die ungefähr handbreit den Rippenrand überragen und sich ziemlich hart anfühlen. Viel seltener sind sehr große Milzen (s. später Typus **3**).

Das Beklopfen der *Knochen* ist nicht selten, gewöhnlich an begrenzten Stellen, empfindlich; doch fehlt dieses Symptom sehr häufig.

Man trifft aber nicht selten auch *ungewöhnliche*, sog. *heterotope lymphatische Infiltrate.* Hier ist in erster Linie die *Haut* zu erwähnen, die gerade bei dieser Form von Leukämie mit Vorliebe befallen ist. Neben prurigo-, psoriasis- und urtikariaähnlichen Affektionen kommen universelle Erythrodermien und kleinere und größere Lymphome zur Beobachtung; ausnahmsweise kommt es zu entstellenden, mächtigen Tumoren, besonders im Gesicht (Kreibich, Arndt [Lit.!], Bruusgaard, Nékam, Nikolau, Philippert, Hallopeau et Lafitte, Pinkus [Lit.!]). Außerdem kommt eine der Mycosis fungoides ähnliche, von Kaposi als Lymphodermia perniciosa bezeichnete diffuse Hauterkrankung vor. — Das Gesicht zeigt die Infiltrate besonders in Augenbrauen, Wange, Nase, Ohren, Oberlippe.

Besonders ist daran zu denken, daß auch bei aleukämischem Blutbefund Infiltrate der Haut vorkommen, ja hier sogar noch häufiger als bei typisch leukämischem Blutbild, und daß dann gerade diese atypischen Lokalisationen von größter Bedeutung für die Erkennung des Leidens sind.

Solche Beobachtungen liegen vor von Bernhardt (5 Fälle), Warther, Finnen (Lit.), Zumbusch, Hammacher, Tryb, Linser und Baerwolf, Kreibich, Ahlström, Arning, Sedziak, Dutoit, Oette, Berl, Achsenfeld, Notthaft, Romberg, Touton, Hirschfeld, Bruusgaard, De Lange, Heinrich; mehrere Beobachtungen von Hirschfeld, der, wie auch Zumbusch, die Haut sogar als den Ausgangsort der Leukämie ansehen möchte.

Auch ich habe in eigener Beobachtung bei aleukämischer Form Wangen- und Lidinfiltrate gesehen. Bei der Sektion waren dann aber lymphatische Wucherungen auch in den serösen Häuten und im Magen-Darmtraktus vorhanden.

Starke *Tonsillarschwellungen* sind an sich nichts Seltenes, haben öfters zu Tonsillotomien Veranlassung gegeben. Der Erfolg der Operation ist meist sehr gering, die Gehfar enormer, selbst sofort tödlicher Blutungen sehr groß (Burger).

In eigener Beobachtung wurde der Patient nach der Operation durch die großen Blutverluste pulslos und stundenlang ohnmächtig. Er erholte sich; die Tonsillen hatten aber bald die frühere Größe wieder erreicht.

Infiltrate des Rachens und des *Zahnfleisches*, die ja bei akuten Lymphadenosen so häufig sind, gehören bei chronischem Verlauf zu den Seltenheiten und finden sich auch besonders bei aleukämischen Erkrankungen.

Zahnfleischulzeration auf dem Boden sehr chronischer Lymphadenose habe ich gesehen mit folgender Noma.

Gelegentlich sind *drüsige Organe* befallen, besonders die Speicheldrüsen (siehe später) und die Mamma, letztere besonders bei aleukämischer Affektion (Pfeiffer, Lauber, Romberg). Auch ein 84jähriger Mann mit typischem Blutbefund zeigte in eigener Beobachtung ein großes Infiltrat der rechten Mamma.

Infiltrate in den Sinnesorganen. — Am Auge sind eigentliche Lymphombildungen selten; etwas häufiger ist Retinitis leucaemica mit weißen Infiltraten, degenerativen Flecken und Blutungen. Lymphozyteneinlagerungen trifft man sehr selten in der Chorioidea, viel häufiger in den Augenlidern. Dies kommt offenbar besonders oft bei aleukämischen Formen vor (Axenfeld, Berl, Goldzieher, Bronner, Boerma, Dutoit, Hochheim usw., mehrere eigene Beobachtungen).

Störungen des Gehörs durch *L.*-Infiltrate sind bei chronischen Formen selten. Infiltrate im Kehlkopf sind von Menzel und mir beobachtet.

Parosteale Wucherungen sind an Orbita, Rippen, Sternum usw. gesehen und bilden Zwischenglieder zu Chloroleukämien. Ob sie aber jemals grün sind wie bei Chloromyelosen, ist fraglich. Schwere Skelettveränderungen haben Haenisch und Querner mitgeteilt bei chronischer aleukämischer Lymphadenose.

Übrige klinische Befunde. Der Herzbefund ist negativ. Erst wenn schwere Anämie sich geltend macht, trifft man als Folgen Dilatationen, systolische Geräusche und Zunahme der Pulsfrequenz. Pleurale Ergüsse kommen mitunter vor; höchst selten ist Chylothorax (Strasser).

Die Leber ist in der Regel vergrößert und mäßig hart; weit vorgeschrittene Fälle zeigen auch bedeutende Lebertumoren.

Chronische Nephritiden sind nichts Ungewöhnliches; geringe Eiweißausscheidung kommt oft vor.

Der Bence-Jonessche Eiweißkörper ist von Askanazy und 2mal von Decastello gefunden worden. An Menge hatte hier der Bence-Jonessche Körper auch dann nicht abgenommen, als unter Röntgen die L.-Zahl von 523 000 auf 5300 gesunken war.

Der Stoffwechsel braucht nicht von der Norm abzuweichen; freilich ist eine ansehnliche Hanrsäuresteigerung zeitweise vorhanden, erreicht indessen nicht jene exorbitanten, bei akuter Form beobachteten Werte.

Nach dem grob-klinischen Befund kann man verschiedene Typen der Lymphadenose unterscheiden, die alle mit ausgesprochen leukämischem Blutbefund wie auch mit subleukämischem und aleukämischem auftreten können.

I. *Generalisierte Lymphknotenschwellung* und mäßige Milzvergrößerung. Dies ist die weitaus häufigste Form.

II. *Nur eine einzige Gruppe von Lymphknoten ist groß*, andere sind nicht palpabel, histologisch aber doch typisch verändert. Dies sind seltene Fälle (Naegeli [erst aleukämisch, dann plötzlich hochgradig leukämisch], Ziegler, Fabian, Holzer, Walz, Decastello).

Nicht beobachtet ist bisher das klinische Bild eines Mediastinaltumors ohne Milz- und Drüsenschwellung, gar nicht selten aber steht das Bild einer malignen Neubildung im Mediastinum doch völlig im Vordergrund aller Erscheinungen, jedoch stets oder fast stets mit typisch-leukämischem Blutbild.

Gelegentlich wird bei ungenauer Untersuchung nur eine auffällige Tonsillenvergrößerung in vorgerückteren Jahren gefunden und eine Tonsillektomie vorgenommen.

III. *Enormer isolierter Milztumor*, ohne alle palpable Lymphknoten. Man denkt daher zunächst an Myelose oder an Splenomegalie nichtleukämischer Natur. L.-Zahl oft nur mäßig oder gar nicht erhöht.

Diese Fälle sind viel weniger selten, als man früher gedacht hat. Ich habe bereits eine ganze Reihe gesehen.

Einzelne Beobachtungen zeigen auch neben dem sehr großen Milztumor wenige vergrößerte Lymphknoten. In der Beobachtung von S. Pollag war der auffällig große Milztumor nur im aleukämischen Vorstadium vorhanden.

IV. *Fehlen jeder äußerlich erkennbaren Vergrößerung von Lymphknoten oder Milz*, aber typisch leukämisches Blutbild.

Dieser Typus ist sehr selten. Ich sah ihn bei einer 6 Jahre klinisch nachgewiesenen Lymphadenose. L.-Zahl 16 000—32 100, ganz dominierend ℒ.

Tod an Pneumonie mit Rippenfraktur! Sektion: Abnorm kleine Milz, Mark aller Knochen graurot, zwei sehr kleine retroperitoneale Lymphknoten; histologisch aber in allen Organen typische Lymphadenose (Genaueres Naegeli, Nothnagels Samml. S. 15 u. 22).

Soeben stellte ich fast zufällig bei einer 68jährigen Frau eine chronische Lymphadenose fest fast ohne jede Lymphknoten- und ohne Milzvergrößerung. Klinisch bestehen nur vage als rheumatisch gedeutete Beschwerden.

100% Hb., rote Zellen ganz normal. L. ca. 150 000 mit 93% ℒ., fast alles kleine reife Formen.

Ähnlich eine Beobachtung von Ehrlich u. Wassermann ohne äußere Lymphknoten, wohl aber bei der Sektion mächtige in Brust-, Bauch- und Beckenraum.

V. *Bild der Mikuliczschen Krankheit* (Vergrößerung aller oder der meisten Speicheldrüsen und der Tränendrüsen, dabei [evtl. erst später] Drüsen- oder Milzvergrößerung oder hämorrhagische Diathese).

So zuerst in einer Beobachtung von Gallasch mit Übergang zu akut leukämischem Blutbild. Einer meiner Fälle, sehr chronische Lymphadenose, hatte viele Jahre lang vor Erkennung der Leukämie enorme Speicheldrüsen, so daß er den Übernamen Hamster erhalten hatte.

Unter dem grobklinischen Bilde des Morbus Mikulicz verstecken sich kongenitale Epithelhyperplasien, seltene, doppelseitige Tumoren (Lipomatosen und Lymphangiome), sehr viele doppelseitige entzündliche Erkrankungen (Lues, Tuberkulose, Lymphogranulome, dann aber gar nicht selten sehr chronische Lymphozytomatosen, besonders oft aleukämische Lymphadenosen mit pathologischer Polymorphie der ℒ. und Auftreten von sicheren Lymphoblasten. Ich sah 1917 innerhalb 14 Tagen 3 derartige Erkrankungen, die durch sorgfältige Blutuntersuchungen als sichere Lymphadenosen erwiesen wurden (s. Schmidt, Inaug.-Diss. Zürich 1919 und Fol. hämatol. A. **25**, 71. 1920).

Hierher aleukämische Affektionen von Jakobäus, Meller, v. Brunn, Hörhammer, Lüdin, v. Hase, Heinemann, Thaysen, Ceconi und leukämische (akut oder chronisch) von Delens, Kleinschmidt, Gallasch, Bäck, Osterwald, Kerschbauer, Lindner, Leber, Dunn, Thaysen, Brudzewski.

Endlich gehören hierher die Chloroleukämien mit Mikuliczschem Bilde von Senator und Sattler.

Sehr hübsch zeigt das Frühsymptom des Mikulicz folgende eigene Beobachtung:

35jähriger Mann, vor 3 Jahren beide Ohrspeicheldrüsen stark angeschwollen, keine Tränen, keine Speichelsekretion. Etwas Fieber. Keine Lymphknoten. Heilung ganz von selbst eingetreten. Vor 1 Jahre wieder trockenen Mund, allmählich beide Parotiden gänseeigroß. Husten, Fieber, Kopfweh; Tränen und Speichel 0. Jetzt Lymphknoten am Hals, an Ellbogen und in der Leiste. Erst nach 7 Monaten allmähliche Besserung. Speichel und Tränen traten wieder auf. Lymphknoten gingen zurück. Befinden besser.

1913: Jetzt fast eigroße Parotiden. Tränendrüsen nicht groß, Sekretion erhalten. Andere Speicheldrüsen nicht groß. Einige kleine bis bohnengroße Lymphdrüsen im Sulcus bicipitalis, sonst nirgends Lymphdrüsen. Speichel jetzt gut vorhanden. Milz 2 Fingerbreiten unterhalb Rippenrand, leicht fühlbar. Im Röntgenbild beiderseits große Hilusdrüsen. Kein Fieber. Urin normal. Hb. 99, R. 5,1, L. 5430, N. $64^1/_3$, Eos. 3, Ma. $^1/_3$, Monoz. $8^1/_3$, ℒ. 24%, davon 3% sehr breitleibig und groß, 1% lymphatische Plasmazellen und $^1/_3$% Lymphoblasten. Auch 2 weitere Befunde analog aleukämisch.

Wichtig erscheint mir, daß es eine myeloische Mikuliczsche Affektion nicht gibt. Der hierfür zitierte Fall von Jakobäus bietet nicht das klinische Bild des Syndroms und enthält nur histologisch myeloische Zellkomplexe. Von solchen ist aber bei der Sektion kein Organ frei. Freilich sind die histologischen Befunde der Chloroleukämien bei Senator und Sattler sehr dürftig.

VI. *Bild schwerer, langdauernder, ungeklärter Anämie* ohne klinisch nachweisbare lymphatische Wucherung. Hierher z. B. der Fall von Naunyn der plötzlich leukämisches Blutbild bot und weiter chronischen Verlauf zeigte. Manche dieser Fälle verlaufen dauernd aleukämisch oder (eigene Beobachtung) erst kurz vor dem Tode leukämisch.

VII. *Bild der Purpura oder hämorrhagischen Diathese ohne Milz- und Drüsenschwellung.* Recht selten und fast nur bei Fällen, die einen subakuten Verlauf zeigen. Bei der Sektion ist das Knochenmark immer affiziert. Rein medullär sind aber bei der histologischen Prüfung solche Erkrankungen doch nicht.

VIII. *Diffuse lymphatische Schwellungen im Rachen und Kehlkopf oder im Darm.* Blutbild meist sublymphatisch. Verlauf sehr chronisch (eigene Beobachtung).

Hierher auch meine Beobachtung Zwicky, Inaug.-Diss. Zürich 1920, mit großen tumorartigen Infiltraten im Epipharynx, dann Ergriffensein der Drüsen lateral vom Sternocleido-mastoideus, erst viel später generalisierte Lymphknoten- und Milzschwellung; dauernd aleukämisches Blut. Sektion vollkommen typische Systemaffektion.

IX. Klinisch zunächst nur *Infiltrate in der Haut oder in Drüsen* (Wangen, Lider, Augenbrauen, Mamma, *Speicheldrüsen*), oft mit Ekzemen und Pruritus; daher vielfach zuerst in dermatologische Behandlung. Dies sind keineswegs seltene Fälle.

Hierher die oft zitierte Beobachtung von Hirschfeld einer ausschließlichen Lokalisation in der Haut und Freibleiben der inneren Organe auch bei der Sektion, freilich nach vorausgegangenen starken therapeutischen Eingriffen, so daß eine Rückbildung der Veränderungen im Innern des Körpers wohl möglich gewesen wäre.

X. *Parosteale Affektionen* stehen im Vordergrund, also das Bild des Chloroms mit Exophthalmus, Infiltrationen in der Schläfengegend, also das Bild des Schädelchloroms. Die meisten Fälle mit parostealen Beteiligungen sind aber Myelosen.

Der *Blutbefund* der chronisch-lymphatischen Leukämie ist gewöhnlich ein sehr eintöniger; es herrschen in absoluter und relativer Vermehrung die kleinen 𝓛. vor, oft bis zu 95, ja bis über 99%.

Ein genaueres Studium ergibt gewisse Atypien der 𝓛.

1. Nicht selten ist das Protoplasma schmal, kaum vorhanden: nacktkernige 𝓛. Sie fehlen dem normalen Blute.

2. Der Kern ist heller, das Chromatinnetz lockerer als normal. Die Zellen sind Lymphoblasten oder stehen ihnen nahe.

3. Die Größenschwankungen der Zellen sind ausgeprägter. Jede chronische 𝓛.-Leukämie enthält auch Zellen mit dem doppelten Durchmesser der roten Blutkörperchen und gewöhnlich sehr viele Zwischenstadien. Die Zahl der Makro-𝓛. ist gewöhnlich gering; zeitweise aber treffe ich bedeutende Zunahmen, und zwar nicht nur bei Verschlimmerungen. Alsdann kommen auch Riesen-𝓛. und atypische pathologische gelappte Formen (sog. Riederformen) vor, obwohl es sich um sehr chronische Leukämien handelt. Höchst selten und kritisch sind vorwiegend oder fast ausschließlich großzellige chronische Lymphadenosen.

Die Größe der Zellen ist indessen weniger wichtig als die Entscheidung über die Jugend der Kerne, zumal viele Autoren mit dem Begriff große 𝓛. sehr freigebig sind (vgl. S. 175).

Hierher der von Grawitz in seinem Lehrbuch erwähnte 4 Jahre lang beobachtete Fall; dann eine Beobachtung von Studer (mindestens 3 Jahre); ferner Fälle von Naunyn, Cabot, Rechzeh, Fränkel, Hayem et Lion; sublymphämisch, aber mit 11% großen, zum Teil riesengroßen 𝓛. verlief der Fall Wechselmann - Markuse.

4. Die Polymorphie der Kernform ist weit erheblicher als normal: Riederformen der 𝓛. (s. S. 175).

5. Azurgranula fehlen den 𝓛. der chronisch kleinzelligen Leukämie anscheinend ganz oder fast ganz.

Ich habe bei mehreren Fällen Tausende von Zellen vergeblich danach durchsucht und erst bei immer wiederholten Prüfungen an anderen Tagen ganz vereinzelte 𝓛. mit Azurkörnern gesehen. In einer jahrelang sehr milde verlaufenden Erkrankung ohne Milz- und Lymphknotenvergrößerung fand ich aber die Zahl der 𝓛. mit Azurgranula nur auf 14% reduziert.

Die Zahl der L. beträgt einige Hunderttausend, oft kommen auch tiefere Werte, selten höhere, bis über 1000000, vor.

6. Diagnostisch besonders wichtig sind die Beobachtungen mit fast normalen L.-Zahlen 5000—9000, dabei aber dominierend *L.*, *Lymphadenosis aleucaemica* und *subleucaemica*. Auch hier kommen alle oben gezeichneten klinischen Formen der Krankheit (S. 406—408) vor. Für die Diagnose (s. diese) entstehen oft große Schwierigkeiten.

Die L. sind stets prozentlich stark zurückgedrängt und nur ganz selten absolut doch vermehrt. Myeloz. werden fast immer vermißt. Eos. und Ma. sind vereinzelt, Monoz. absolut und prozentlich stark reduziert und in schweren Fällen vollkommen verschwunden.

Die *roten Blutkörperchen* sind in frischen Stadien oder bei mild verlaufenden Erkrankungen nicht vermindert. Dementsprechend ist anfänglich auch der Hb.-Gehalt vollkommen normal. Mit Fortschreiten der Kachexie kommt es zu mäßigen, hier und da zu ganz schweren Anämien. Normoblasten und seltener Makroblasten sind in schweren Fällen stets anzutreffen, auch Poikilozytose, Anisozytose, einige Makrozyten, Polychromasie, basophile Punktierung.

Das lymphämische Blut enthält nie oxydierende und peptische Fermente, da solche den *L.* fehlen. Der Fibringehalt ist nie erhöht.

Veränderungen des Blutbefundes. Es ist wahrscheinlich, daß die chronisch lymphatische Leukämie sich langsam aus einem aleukämischen Stadium entwickelt; doch ist dieses bisher nur ganz selten beobachtet.

Naunyn teilt eine derartige Beobachtung mit, bei der vorher hochgradigste Anämie bestanden hatte und plötzlich eine sehr chronische kleinzellige Leukämie auftrat. Für die große Mehrzahl der chronischen Lymphämien gibt es aber kein initiales hochgradig anämisches Stadium.

Wenige Beobachtungen der Literatur erzählen von Spontanremissionen; weit häufiger sind therapeutische Arsenbesserungen. Heute sind Röntgenerfolge an der Tagesordnung. In relativ zahlreichen Fällen haben interkurrente Krankheiten einen vollkommenen Umschwung des Blutbildes zur Folge gehabt, und zwar handelt es sich dabei um Affektionen, die normal mit neutrophiler Leukozytose verlaufen wie Sepsis, kruppöse Pneumonie, Erysipel, Miliartuberkulose. Alsdann gehen auch Milz- und Lymphknotenschwellungen bedeutend zurück, und das Blutbild kann vollkommen dasjenige der Komplikation werden.

Meist jedoch kommt es nicht zu neutrophiler Leukozytose, weil der myeloische Zellapparat zu schwer geschädigt ist, und beobachtet man nur eine sehr starke Abnahme der *L.*-Werte, wie überhaupt die Lymphadenose auf komplizierende Krankheiten recht wenig reagiert.

Verlauf des Leidens.

Die chronische Lymphadenose ist von allen Leukämien diejenige, bei der die Patienten am längsten am Leben bleiben. Recht oft ist der Zustand nach Feststellung der Krankheit 3—5 Jahre fast gleich. Da aber die Entwicklung schleichend und unbemerkt erfolgt, so ist die wirkliche Lebensdauer bei Lymphadenose weit länger.

Ein Kranker von Klein war noch nach 13 Jahren am Leben; einer aus meiner Beobachtung starb im 8. Jahre nach klinischer Feststellung der Leukämie an interkurrenter Pneumonie; er war aber schon viele Jahre lang wegen der lymphatischen Infiltration der Speicheldrüsen verspottet worden. Vgl. auch Beobachtung S. 407 sub IV.

Recht lange bleiben manche aleukämischen Lymphadenosen am Leben. Hier scheint eine ordentliche Arbeitsfähigkeit für 10—15 Jahre nicht selten zu sein.

Prognostisch relativ günstig zu bewerten sind außer den Verhältnissen des Allgemeinzustandes das seltenere Vorkommen atypischer und unreifer L., das

relativ häufige Vorkommen von L. mit Azurgranula, besonders aber die fehlende oder geringgradige Anämie.

Heilungen kommen nie vor, und ich halte derartige Mitteilungen (Türk, Dieballa) für ungewöhnlich starke lymphatische Reaktionen (S. 411 u. 412), die ihrem Wesen nach doch etwas anderes sind, obwohl freilich der Trennung gelegentlich große Schwierigkeiten entgegenstehen.

Im Laufe der Zeit pflegen die lymphatischen Hyperplasien zuzunehmen; auch ist die Tendenz zu allmählich höheren $\mathcal{L}$.-Werten im Blute, selbst bei den mildesten Erkrankungen, unverkennbar.

Allmählich nimmt die Anämie zu; es treten Fieber und Dyspnoe auf, und die Kachexie wird ausgesprochener. In den letzten Lebenszeiten kommen akute Verschlimmerungen vor: hämorrhagische Diathese, Fieber und Nervensymptome, sehr ähnlich wie bei akuter Lymphämie.

In anderen Fällen setzen Komplikationen, vor allem Sepsis, dem Leben ein Ende. Leukämiker bieten Infektionen außerordentlich geringen Widerstand. Die Erdrückung des myeloischen Systems durch die lymphatische Wucherung und das Unvermögen einer myeloischen Reaktion des Organismus erklärt diese Widerstandsunfähigkeit.

In einer eigenen Beobachtung fand ich bei einer chronischen Lymphadenose, die durch Streptokokkensepsis in wenigen Tagen letal endigte, unter Tausenden von L. nicht eine einzige granulierte Zelle im Blut und auch nicht in den Organen. Dagegen erschienen agonal reichlich Makrophagen mit kleinem Kern, die ganze Streptokokkenketten in sich aufgenommen hatten (vgl. S. 137).

Mikroorganismeninvasion in $\mathcal{L}$. bei Endstadien erwähnt auch Sabrazès.

Therapie.

Die Behandlung entspricht weitgehend all den Grundsätzen, die oben S. 384 für die chronische Myelose niedergelegt sind. Nur in bezug auf die Röntgendosierung sind gewisse Unterschiede zu machen; aber trotz aller Bemühungen sind hier die Erfolge nie so gute.

Man bestrahlt Milz, wenn vergrößert, und Lymphknoten zuerst mit $^1/_3$ Erythemdosis, unter Filtrierung durch 0,5 mm Zn + 1 mm Al, falls die Drüsen mehr in der Tiefe liegen. Bei oberflächlichen Drüsen genügt die Filtrierung mit 3 oder 5 mm Al.

Spricht die Drüse nicht an, so wird die Dosis gesteigert bis zur vollen Erythemdosis. Ist diese Dosis erreicht, so darf das einmal bestrahlte Feld nicht vor 6 Wochen wieder bestrahlt werden.

Differentialdiagnose.

Die Erkennung des Leidens ist für die typischen Erkrankungen leicht; kommt dazu ein ausgesprochener Blutbefund, so ist die Diagnose eine ganz sichere.

Auch für die andern S. 406ff. geschilderten klinischen Verlaufsarten (II—X) bietet die Diagnose meist keine Schwierigkeiten, sofern man daran denkt, daß Lymphadenosen auch ungewöhnliche klinische Züge aufweisen können, starke und ausgebreitete Lymphknotenschwellungen nicht immer da sind, und man trotzdem das Blut genau untersucht.

Ernstere Schwierigkeiten entstehen erst bei aleukämischen und subleukämischen Blutbefunden, so daß man hier früher sogar an besondere Krankheiten gedacht hatte (s. 2. Aufl. als besonderes Kapitel, S. 558ff.), besonders wenn, wie gar nicht selten, der $\mathcal{L}$.-Wert dauernd niedrig bleibt.

Wegleitend für die Erkennung der Lymphadenosen bei normaler oder fast normaler Gesamtleukozytenzahl sind:

1. der *hohe Prozentsatz* der *Lymphozyten;*

2. das Vorkommen der *atypischen L.* und *Lymphoblasten,* oft in *besonders großen Exemplaren* (s. S. 135);

3. die *heterotopen L.-Infiltrate* in Haut, Lidern, Speicheldrüsen, Mamma, Rachen, Kehlkopf, Epipharynx;

4. die *flachen Infiltrate* in den *Schleimhäuten.*

Pinkus und vor ihm schon Ortner (1890) haben auf den diagnostischen Wert der relativen Lymphozytose hingewiesen. Die L.-Prozente müssen freilich erheblich hoch sein (70—80—90%), wenn sie entscheidenden Wert haben sollen, und es ist für größere Sicherheit auch der Nachweis der L.-Atypien in erheblichem Umfange nötig.

Bei dem häufigen Vorkommen von starken Lymphozytosen ist vorsichtige Zurückhaltung in der Diagnose sehr geboten; man denke besonders an die postinfektiöse Lymphozytose, dann an die Sepsisfälle mit niedrigen L.-Zahlen und fast nur L. im Blut. Deshalb sind hochgradige Leukopeniezahlen (800 bis 1000—2000) mit fast nur L. weit eher der Sepsis verdächtig und als schwerste Knochenmarkserschöpfung oder Vernichtung zu deuten. Entscheidend ist dann die feinere Zellanalyse der L.

Ganz große Schwierigkeiten entstehen bei den sog. *lymphatischen Reaktionen,* und zwar deshalb, weil das Blut hier nicht nur hohe relative und absolute L.-Zahlen zeigt, sondern auch große atypische L. und Lymphoblasten. Doch handelt es sich hier fast stets um akute fieberhafte Affektionen, klingt der ungewöhnliche Blutbefund bald wieder ab und geht das Leiden in bleibende Heilung über. Für eine gewisse Zeit kann aber hier eine Diagnose ganz unmöglich sein (s. S. 422).

Bei den chronischen aleukämischen Lymphadenosen können zur Differentialdiagnose noch besonders lymphatische Einlagerungen und Knoten in der Haut, in den Augenlidern, in der Mamma, in der Wange als flächenhafte Infiltrate im Rachen und Larynx entscheidend herangezogen werden. Solche Infiltrate fehlen so gut wie völlig der Lymphosarkomatose und dem Lymphogranulom und kommen jedenfalls in multipler Ausbreitung sonst überhaupt nie vor.

Für Lymphogranulom oder Tuberkulose kann auch eine positive Diazoreaktion mit großer Wahrscheinlichkeit verwertet werden, ferner ist hier das Blutbild stark abweichend; sodann sind die Röntgenerfolge beim Lymphogranulom weit geringer.

Probeexzisionen von Drüsen sollen möglichst früh vorgenommen werden für histologische Prüfung.

Pathologische Anatomie und Histologie[1].

Die Sektion weist fast immer eine ganz generalisierte Lymphknotenhyperplasie nach. Die Drüsen liegen einzeln und in Ketten, sind im allgemeinen gut voneinander abgegrenzt, selten stark verbacken. Auf dem Schnitt findet man ein weiches saftiges Gewebe, dessen Farbe sehr vom Blutgehalt abhängig ist und von grauweiß bis rotgrau variiert. *Nekrosen fehlen* oder sind durch von der Leukämie unabhängige Prozesse, wie komplizierende Tuberkulose, bedingt. Häufig liegen kleinere oder größere Hämorrhagien in einzelnen Drüsen vor.

Der Thymus ist gewöhnlich groß, manchmal tumorartig und zeigt Infiltration der Umgebung (Marchand, Dionisi, eigene Beobachtungen).

[1]) Die Histologie der Leukämien ist nahezu ausschließlich nach eigenen Studien dargestellt, um die vielen irrigen und unkontrollierbaren Angaben der Literatur auszuschalten.

Die vergrößerte Milz hat ihre Form bewahrt. Perisplenitis kommt oft vor. Auf dem Schnitt ist die Milz graurot oder dunkelrot. Die Follikel können häufig nicht erkannt werden; mitunter springen sie aber als graue, vergrößerte Punkte aus der dunkleren Pulpa vor. Ausnahmsweise ist eine Induration des Milzgewebes schon makroskopisch erkennbar. Infarkte sind nicht selten.

Das Knochenmark ist graurot oder tiefrot, himbeergeleefarben, fest oder weich; nur ganz selten findet man Fettmark (Fleischer und Penzoldt, MacWeeney). Auch in der aleukämischen Affektion von Butterfield waren Milz und Knochenmark „gar nicht beteiligt" und fand sich Fettmark, und in der Beobachtung von Moritz (aleukämisch) wird das Mark als normal erklärt. Milne beschreibt das Knochenmark als unbeteiligt und die Milz als myeloisch. Selten ist das Mark nur gering befallen.

Marchand stellte in 2 Fällen sehr geringe Beteiligung des Knochenmarkes fest, einzelne kleine, weißliche Herde, und bezeichnet die Infiltration als „offenbar ganz im Anfang", während Magen und Darm enorm befallen waren. Auch Ziegler bezeichnet das Knochenmark als ausgesprochen herdförmig lymphatisch erkrankt. Kleine makroskopisch sichtbare Knötchen sind in der Literatur vielfach erwähnt, so bei Fabian, Naegeli und Schatiloff, Sternberg, Banti, Fleischer und Penzoldt, Reckzeh, Holst u. a.; desgleichen bei aleukämischen Fällen von Moritz, Reckzeh und eigenen Beobachtungen.

In den kurzen Knochen ist die Färbung zumeist heller. Dünne Kortikalis und parosteale Infiltrate sind beobachtet.

Zweimal sah dies Rosenfeld in ausgedehntester Weise; ferner Israel - Lazarus, Dietrich I, Claus I, Gussenbauer - Chiari. Pinkus beschrieb eigentliche parosteale Knoten an den Rippen. Vereinzelt ist das Knochenmark auffällig stark befallen (Runeberg, Marchand 2, P. Grawitz 1), und in einigen Fällen (M. B. Schmidt, Claus, Dyrenfurth, Zahn, Lannelongue, R. Schulz, Westphal) dachte man direkt an Myelomknoten. Osteosklerose ist von Baumgarten gesehen worden.

Die Leber ist groß, ihre Zeichnung ungemein deutlich, da in der Peripherie des Azinus gelegene graue Knötchen und Züge jeden Azinus gleichsam herausheben. Streifenförmige Infiltrate zeigt die Niere. Öfters enthält das Nierenbecken diffuse Einlagerungen, die stark hämorrhagisch sein können.

An der Zunge fällt die Vergrößerung der Balgfollikel auf; die Tonsillen sind zumeist sehr groß, in Larynx und Trachea werden seltener kleine Knötchen oder Infiltrate gefunden. Die Darmveränderungen bestehen als mäßige Schwellungen der Plaques und Follikel; seltener finden sich hühnereigroße Infiltrate. Lymphomatöse Einlagerungen in Haut, Nerven, Meningen gehören zu den Seltenheiten.

Histologisch ist die *Struktur der Lymphknoten* völlig *verwischt*; *alles hat sich aufgelöst in einen einzigen Haufen von* $\mathfrak{L}$. Von Follikeln und Marksträngen ist zumeist gar nichts mehr wahrnehmbar, oder man findet endlich an der Grenze der Randsinus noch einige Reihen von $\mathfrak{L}$., die durch dichtere Lagerung die Grenzen eines ehemaligen Follikels verraten. Keimzentren sind nie vorhanden. Die $\mathfrak{L}$. füllen auch die oft beträchtlich erweiterten Sinus aus. Die Blutgefäße sind zumeist erweitert und stark hyperämisch.

Nicht selten lassen sich Myelozyten in der Adventitia und in den zentralen Sinus nachweisen, mitunter als kleine Formationen.

Die $\mathfrak{L}$. selbst sind nicht völlig gleich. Weitaus vorherrschend trifft man die kleinen; aber überall sind auch größere, vereinzelt ganz große Elemente da. Plasmazellen bilden keinen seltenen Bestandteil und sind unregelmäßig oder in Gruppen eingestreut oder besonders zahlreich in den bindegewebigen Partien zu finden; auch histiogene Ma. sind da.

Prüft man eine große Zahl von Lymphknoten, so wird man nahezu immer ohne Schwierigkeit Kapselinfiltrate und extrakapsuläre $\mathfrak{L}$.-Haufen finden, die bedeutend ins lockere Fettgewebe und periadenoide Bindegewebe eindringen. Derartige Bildungen muß ich geradezu als häufig erklären. Ziegler leitet diese periglanduläre Wucherung von Lymph-

stauungen ab. Zuweilen sind, selbst in den eminent chronischen Fällen, die Drüsen so diffus unter sich verwachsen und ihre Umgebung derartig infiltriert, daß man eigentlich von Lymphosarkom reden müßte, so in Beobachtungen von Türk, v. Müllern, Naegeli. Beim gleichen Fall sind dann andere Lymphdrüsenkapseln völlig intakt.

Das tumorartige Wachstum ist mitunter auch bei der kleinzelligen und chronischen *L.*-Leukämie so erheblich, z. B. im Mediastinum, daß der Anatom von Lymphosarkom spricht. Auch diese Fälle, auf die ich später eingehend zurückkomme, sind aber Systemaffektionen; denn jedes Leberinterstitium hat z. B. genau die gleichen Lymphadenosisknötchen wie sonst.

Heterotope *L.*-Wucherungen sind beschrieben als parosteale Knoten (Pinkus, Rosenfeld), starke Pleura- und Perikardverdickungen (Milne, Roman), Infiltration der Spinalganglien und Herpes zoster (Fischl). Tumorähnliche Infiltrate sah Williams in der Mamma, Pförringer bei 1960000 L. in der Umgebung einer Knochenfraktur.

Die Milz ist histologisch zumeist ebenfalls ein großer strukturloser *L.*-Haufen, der im Schnittpräparat oft lediglich an den Trabekeln diagnostiziert werden kann. Selbst wenn makroskopisch die Follikel noch erkannt wurden, so gelingt eine auch nur einigermaßen mögliche Abgrenzung mikroskopisch oft nicht. In anderen Fällen können vergrößerte Follikel leichter nachgewiesen werden; aber auch das zwischenliegende Gewebe ist dann immer noch sehr reich an *L.* Mehr vereinzelt trifft man, wenn auch nicht immer, Myelozyten in der Pulpa. Gelegentlich ist diese myeloische Reaktion stark (s. Mischleukämie). Die Gefäßwände sind vielfach sklerosiert; recht oft ist das Bindegewebe vermehrt und induriert, ebenso die Milzkapsel. Ziegler berichtet von geradezu geschwulstartiger Wucherung tief in die Zwerchfellmuskulatur hinein. In bezug auf die Zellen gilt all das über die Lymphknoten Gesagte.

Das Knochenmark ist arm an Gefäßen und Kapillaren. Dichtgedrängte Massen kleiner *L.* nehmen den ersten Platz ein. Myeloisches Gewebe ist aber zumeist nachweisbar als kleine Zellhaufen; nicht selten auch sind Myelozyten noch sehr häufig, selbst bei viele Jahre lang dauernden Erkrankungen, und bilden größere Komplexe für sich, die alsdann auch Riesenzellen und kernhaltige Rote enthalten. Charcotkristalle fehlen bei ausgedehnt lymphatischer Umwandlung des Markes.

Tonsille und Thymus haben ihre normale Struktur eingebüßt. Auch hier handelt es sich um *L.*-Haufen, deren Begrenzung manchmal scharf ist, manchmal auch nicht. So ging in einer Beobachtung von Domarus (Aleukämie) die Wucherung von der Tonsille in die Muskulatur hinein. Dabei waren Knochenmark, Milz und Leber stark affiziert, während die Mehrzahl der Lymphknoten als normal bezeichnet wird.

Sehr charakteristisch ist der Befund der Leber. Jedes Interstitium besitzt ein kleineres oder größeres rundliches Knötchen, einen *L.*-Haufen der Gallengänge und Gefäße von allen Seiten umscheidet. Mitunter sind diese Lymphome absolut scharf vom Azinus abgetrennt, mitunter verlieren sie sich unscharf mit Ausläufern zwischen die Leberzellenbalken hinein. Häufig sind die Lymphome untereinander durch *L.*-Züge in Verbindung; selten sind kleine *L.*-Haufen um die Vena centralis. Die Kapillaren sind nicht erheblich erweitert, zeigen aber, wie alle Gefäßschnitte, zahlreiche *L.* Myeloische Zellen fehlen oder sind spärlich.

Meyer und Heineke fanden einmal auffallend viel Eosinophile in den Lymphomen der Leber und nahmen chemotaktische Vorgänge an.

In den Nieren durchziehen streifige Herde die Rinde. Im Nierenbecken kommen große diffuse, zum Teil hämorrhagische Infiltrate vor, daneben manchmal typische Myelozyten in der Gefäßadventitia.

Im Darm sind die Follikel gleichfalls in strukturlose Haufen umgewandelt, und die Grenzen der lymphatischen Bildung werden unscharfe. In den Schleimhäuten findet sich sehr verbreitet eine Infiltration der Submukosa, die sehr bedeutend werden und auch zwischen die Muskelbündel (v. Müllern und Großmann) eindringen kann. Auch in der Haut traf Pinkus ungemein verbreitet, von der Subkutis ausgehende, zuerst zirkumvaskuläre *L*.-Haufen, die allmählich immer größer werden können, alle vorhandenen Gebilde einscheiden, aber nicht zerstören, und zuerst in Streifen, später in diffuser Ausbreitung Fettgewebe und Muskulatur (!) infiltrieren.

Schließlich dürfte kein Organ und kein Gewebe stets verschont bleiben, wenn auch die Beteiligung in den einzelnen Fällen sehr variiert. So kenne ich Infiltrate des Hodens, Nebenhodens, des Ovariums, des Pankreas (hier bei v. Müllern tumorartig), des Ösophagus, der Bronchien, des Netzes, der Choriodea, Konjunktiva, der Nerven, der Meningen, Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, Tränendrüsen; recht häufig sind lymphatische Formationen im Epikard, und je weiter die Untersuchung selbst anscheinend völlig intakter Organe durchgeführt wird, desto mehr ist man erstaunt von dem riesigen Umfang dieser lymphatischen Neubildungen.

Literatur.

(Fälle chronischer Lymphadenose, leukämische und besonders auch aleukämische.)

Affanassjew, Petersb. med. Wochenschr. 1879, S. 107. — Ahlström, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **42**, 276. 1904. — Arndt, Verein f. inn. Med., Berlin 25. I. 1909; Dermatol. Zeitschr. **18**. 1911 (Hautaffektion. Lit.!). — Arning, Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 51. — Arning u. Hensel, Ikonogr. dermatol. **4**. 1909. — Askanazy, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**. 1900. — Aßmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907 (Osteosklerose). — Axenfeld, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **37**, 102. 1891 (Auge. Lit.!); Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1128. — Baldwin a. Wilder, Americ. journ. 1899. — Battle, Fol. haematol. **2**, 273. 1905 (Mikulicz). — Baumgarten, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen 1899. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 42. — Berl, Beitr. z. Augenheilk. **4**, 498. 1899. — Bernhardt, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, 17. 1914. — Berthenson, Petersb. med. Wochenschr. 1879, Nr. 12. — Beyer, Inaug.-Diss. Rostock 1904 (Fälle 1—3). — Biesiadecki, Wien. med. Jahrb. 1886, S. 233. — Billroth, Wien. med. Wochenschr. 1871, S. 1066. — Bizzozero, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **99**. — Blankenhorn, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 583. 1921 (aleukämische Hautaffektion). — Blumer, Fol. haematol. 1907, S. 458. — Blumer a. Gordinier, Med. news 1903. — Boerma, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **40**, 219. 1894. — Bosteller, Zentralbl. f. Gynäkol. 1906, Nr. 9. — Bowen, Kongr.-Zentralbl. **8**, 528. — Bronner, Verhandl. d. int. Ophthalmol.-Kongr. Edinburgh 1894, S. 202. — Brudzewski, siehe Schmid. — v. Brunn, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **45**, 225. 1905. — Bruusgaard, Fol. haematol. **7**, 169; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**. 1911. — Butler, Arch. of dermatol. u. syphil. **2**, 594. 1920. — Butterfield, Fol. haematol. **7**, 165. — Byron Bramwell, Clinic. studies 1908. — Cade, Fol. haematol. 1906, S. 469. — Ceconi, Rif. med. 1913, S. 449. — Clarke, Brit. med. journ. 1907. — Claus, Inaug.-Diss. Marburg 1888. — Clément, Lyon méd. 1907, S. 252. — Cohn, Inaug.-Diss. Berlin 1919 (tuberkulöser Mikulicz). — Cohnheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **33**. 1865. — Collins, Ophthalmol. hosp. reports **13**, 248. — Conti e Rossi, Fol. haematol. **10**, 33. — Decastello, Zeitschr. f. klin. Med. **67**; Wien. Arch. f. inn. Med. **1**, 335. 1920 (Bence-Jones). — Delens, Arch. f. vergl. Ophthalmol. **6**, 456. 1886. — Dickson, Lancet 18. VIII. 1906. — Diemer, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie **163**, 1, 1921 (Chloromartig, Spontanfraktur). — Diettrich, Prag. med. Wochenschr. 1886, S. 421. — Dock, Americ. journ. 1907. — Domarus, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 23. — Dreyer, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, V. B. S. 257. — Dunn, Zentralbl. f. Augenheilk. **18**, 456. 1894. — Dutoit, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **48**. 1903. — Dyrenfurth, Inaug.-Diss. Breslau 1882. — Eberth, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **49**. 1870. — Elfer, Fol. haematol. **5**, 265. — Elischer u. Engel, Zeitschr. f. klin. Med. **67**. — Erben, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. — Eschbach, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913, S. 52 (Haut). — Eschbach u. Bauer, Arch. des malad. du coeur 1905. — Ewald u. Oestreich, Fol. haematol. **4**, 401. — Fabian, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 51. — Falkenheim,

Zeitschr. f. klin. Med. **55.** 1904. — Fimmen, Dermatol. Zeitschr. 1912, S. 705 (Lit.!). — Findlay, Lancet 21. V. 1904. — Fleischer u. Penzoldt, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **26.** 1880. — Freudweiler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64.** 1901. — Frisch, zit. bei Ortner, S. 428. — Gaisböck, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31.** 1919 (Mikulicz). — Gali, Zeitschr. f. klin. Med. **80.** — Gallasch, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1892, S. 850. — Gerhardt, Kongr. f. inn. Med. 1897, S. 382. — Giulio, Gazz. d. osp. e d. clin. 1920, S. 229. — Goldzieher, Arch. f. vergl. Ophthalmol. **62.** — Göppert, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **144.** — Gorjaew, Fol. haematol. A. **16,** 87. 1913. — Gouget et Thibaut, Fol. haematol. **12,** 277 (großes Niereninfiltrat). — Grabowski, Inaug.-Diss. Basel 1916. — E. Grawitz, Fol. haematol. **10,** 389. — P. Grawitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1890, S. 458 u. 506; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **76** (Fall 1). — Gretsel, Berl. klin. Wochenschr. 1867. — Gumprecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **57.** — Gussenbauer - Chiari, Prag. med. Wochenschr. 1882, S. 438; 1883, S. 414. — Haenisch u. Querner, Zeitschr. f. klin. Med. **88** (schwere Knochenaffektion). — Hallopeau et Lafitte, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 236, 340. — Halpern, Fol. haematol. **14,** 239 (aleukämisch, paarige Organe stark infiltriert). — Hammacher, Dermatol. Zeitschr. **22.** — Hammer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137.** 1894. — v. Hase, Inaug.-Diss. Leipzig 1912. — Hayem et Lion, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 9. III. 1900. – Heinemann, Inaug.-Diss. Straßburg 1912. — Heinrich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108,** 201. — Helly, Zeitschr. f. klin. Med. **62.** 1907. — Hérard, Arch. gén. de méd. 1865. — Herz, Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 191. — Heß, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 44. — Heß und Isaac, Monatsschr. f. Kinderheilk. **21,** 442, 1921 (subakut, aleukämisch). — Heß - Thaysen, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50** (Mikulicz). — Hesse, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **79,** 95. 1912. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 32; Fol. haematol. **10,** 391; Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912, S. 397 (angebl. primäre Hautaffektion!); Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 14. — Hochheim, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **51,** II, 347. 1900 (Auge. Lit.!). — Hoerhammer, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 197 (Mikulicz). — Hoffmann, Langenbecks Arch. **82.** 1907. — Holzer, Journ. of the Americ. med. assoc. 1912, S. 1582. — Israel - Lazarus, Dtsch. med. Wochenschr. 1890; Inaug.-Diss. Berlin 1890. — Jakobäus, Mitt. a. d. Augenklin. Stockholm 1909. — Jaksch u. Ghon, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2705 (aleukämisch). — Jancowski, Inaug.-Diss. Berlin 1902. — Joachim u. Kurpjuweit, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 1796. — Joseph, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 46; 1891, S. 1373 (Haut). — Kambe, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **52,** 79. 1914. — Kaposi, Wien. med. Jahrb. 1885. — Katzenstein, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **56.** — Kienböck, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 23. V. 1907. — Klein, Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 714; Zentralbl. f. inn. Med. 1903, S. 817. — Kraus, Med. Klin. 1905. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47,** 185. 1899; **89, 122.** — Kümmel, Verhandl. d. Otol.-Ges. Nürnberg 1896. — Laache, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112.** — Labbé, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1905. — Laißle, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99** (Fall 6). — De Lange en Duker, Fol. haematol. **8,** 48. — Lannelongue, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1872, S. 321. — Lauber, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 937 u. 1003. — Lavenson, Fol. haematol. **7,** 390. — Leber, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **24,** 295. 1878. — Lindner, Wien. med. Wochenschr. 1891, S. 681. — Linser, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **80.** 1906. — Lüdin, Schweiz. Korrespbl. 1915, Nr. 25; Strahlentherapie **7.** 1916. — Löwenmeyer, Berl. klin. Wochenschr. 1890. — Magnus - Levy, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **152.** — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 8; Berl. klin. Wochenschr. 1886. — Mejhre, Fol. haematol. **1,** 428. — Meller, Zeitschr. f. Augenheilk. **21.** 1909. — Mennacher, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 53. — Menzel, Zeitschr. f. klin. Med. 1903, S. 51. — Metz, Inaug.-Diss. Halle 1894 (Fall 1). — C. Meyer, Inaug.-Diss. Göttingen 1889. — Erich Meyer, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1913, S. 92 (aleukämisch). — E. Meyer u. Heineke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88.** 1907. — Milne, Journ. of the Americ. med. assoc. 1913, S. 821. — O. Moritz, Petersb. med. Wochenschr. 1906, Nr. 36; Fol. haematol. 1907. S. 627. — Mosler, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **42** 1868. — Mosse, Festschr. f. Senator. Naturf.-Vers. Breslau 1904; Zeitschr. f. klin. Med. **50.** 1903; Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 26 (mit Cirrhosis hepatis). — A. Müller, Inaug.-Diss. Zürich 1894 (Fall 2). — E. Müller, Berl. klin. Wochenschr. 1867, Nr. 42. — H. F. Müller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **50.** — v. Müllern u. Großmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52,** 276. 1912. — *Naegeli,* Nothnagels Samml. **1913,** *Monogr.*; Schweiz. Korrespbl. 1910, Nr. 3. — Nanta, Inaug.-Diss. Toulose 1912; Arch. des malad. du coeur 1912, S. 804. — Naunyn, Unterelsäß. Arzte-Verein 24. VII. 1897. — Nékam, Monatsschr. f. Dermatol. 1897, II, S. 625. — Nicolau, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1905. — Nobl, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 45. — Nothnagel, Festschr. f. Virchow 1891. — Notthaft, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **25.** 1899. — Oehme, Dtsch. med. Wochenschr.

1919, S. 758 (aleukämisch, Haut). — Oette, Inaug.-Diss. München 1897. — Ortner, Wien. klin. Wochenschr. 1890, S. 677. — Paltauf, Die lymphatischen Erkrankungen der Haut; Mraceks Handb. d. Hautkrankh. 1909. — Pappenheim, Arch. f. klin. Chir. 71; Zeitschr. f. klin. Med. 39. 1900 (Fall 2). — Peacocke a. Scott, Lancet 1903. — Petrow, Ziegl. Zentralbl. 25, 15. 1914 (kein Lymphosarkom). — Pfeiffer, Wien. klin. Wochenschr. 1897, S. 548. — Pfister, Inaug.-Diss. Würzburg 1902. — Pförringer, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 20, 405. 1913. — Philippert, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1884, Nr. 4. — Pinkus, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 50. 1899; Nothnagels Samml. 8. 1901. — Platz u. Lewandowsky, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 25 (Mikulicz?). Pollag, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43. — Polland, Dermatol. Zeitschr. 24. 1917. — Powell, Transact. of the pathol. soc. 21. — Pröscher u. White, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 38. — Quincke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 27. — Recklinghausen, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 30. — Reckzeh, Charité-Ann. 29. 1905; Zeitschr. f. klin. Med. 50. 1903. — Reiche, Med. Klin. 1919, S. 479; Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 28 (Mikulicz). — Ricca - Barberis e Fasiani, Rif. med. 1910. — Rieder, S. 258. — Roman, Wien. klin. Wochenschr. 1914, S. 1087. — Romberg, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 419. — Rosenfeld, Inaug.-Diss. Halle 1891; Zeitschr. f. klin. Med. 42. 1901. — Rosenstein, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 84. — Rubinstein, Zeitschr. f. klin. Med. 61. — Rückel, Samml. zwangl. Abh. a. d. Geb. d. Augenheilk. 6. 1906. — Runeberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 33. 1883. — Sabrazès, Gaz. hebdom. de sciences méd. de Bordeaux 3. XI. 1907; 12. IV. 1908; 2. VI. 1910; Cpt. rend. de la soc. de biol. 7. IV. 1908. — Sachs, Fortschr. d. Med. 1920, S. 152. Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 317 (mit Pemphigus). — Sahlgren, Hygiea 83, 321, 1921 (Hautinfiltrate). — Schaumann, Ann. des malad. vénér. 1916. — Schmid, Inaug.-Diss. Zürich 1919 (Mikulicz); Fol. haematol. A. 25, 71, 1920. — M. B. Schmidt, Die Verbreitungswege usw. Jena 1903. — Schmidt - Rimpler, Nothnagels Samml. 2. Aufl. 1905, S. 417. — Schneiter, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — Schnitter, Inaug.-Diss. Freiburg 1906. — Schnyder, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 1. — Schoen, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 25, 112. 1921 (G. chronisch). — R. Schulz, Arch. f. Heilk. 15. 1874. — Schur, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 123 (Fall 2). — Schwabach, Zeitschr. f. Ohrenheilk. 31. — Schwarz, Wien. med. Wochenschr. 1904, S. 1431. — Sedziak, Gaz. lekarska 1892, Nr. 44 (nach Virchow u. Hirsch). — Senator, Zeitschr. f. klin. Med. 54. — Simon, Americ. journ. 1906. — Smith, Med. rec. 1909, Nr. 5. — Sternberg, S. 258; Zeitschr. f. Heilk. 25. 1904. — Stock, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1906, S. 328. — Stockmann a. Muir, Glasgow med. journ. 1907. — Studer, Inaug.-Diss. Zürich 1908; Schweiz. Korrespbl. 1906, Nr. 4. — Stuve, Festschr. städt. Krankenh., Frankfurt 1896, S. 23. — Taylor, Liverpool med.-chirurg. journ. 1909. — Thaysen, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 50, 487. 1911. — Tomasi - Crudeli, Virchow u. Hirsch, Jahresber. 1, 178. 1871 (wie ungefärbtes Chlorom). — Touton, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 85 (unklar). — Trembur, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 101. — Triebenstein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 64, 825. 1920. — Troje, Berl. klin. Wochenschr. 1892, S. 285. — Tryb, Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 13. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 40; Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 1073 u. 1371. — Türk u. Helly, Wien. med. Wochenschr. 1907, S. 399. — Wagner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 38 (ob Leukämie?). — Wallenfang, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 176. 1904 (Mikulicz. Lit.!). — Walz, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen 2, 478. 1899 (chronisch, nicht akut). — Wechselmann u. Markuse, Dermatol. Zeitschr. 15, 433. — Mc Weeney, Fol. haematol. 1905, S. 721. — Wehland, Inaug.-Diss. Tübingen 1895 (aleukämisch, diffuse Niereninfiltrate). — Weil et Aubertin, Arch. des malad. du coeur 1908, S. 370. — Wertheim, Zeitschr. f. Heilk. 12, 281. 1891. — Werther, Dermatol. Zeitschr. 1914, S. 574 (subleukämisch). — Westphal, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 51. 1892. — White u. Pröscher, Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. — Wiknez, Hygieia 1906. — Wilden, Inaug.-Diss. Göttingen 1898. — Mc Williams u. Hanes, Americ. journ. 1912, S. 518 (tumorartige Mammaknoten). — Wise, New York med. journ. 1917, S. 1168 (Hautaffektion, aleukämisch). — Wissemann, Inaug.-Diss. Bonn 1888. — Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 35 (aplastische Leukämie?). — Zahn, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 22. 1885. — Zeller, Inaug.-Diss. Zürich 1910 (Mikulicz). — Ziegler, Zeitschr. f. klin. Med. 72. 1910. — Zinkeisen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 75. 1903. — Zumbusch, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1428 (sublymphämisch); Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 124.

Die akute lymphatische Leukämie (akute Lymphadenose).

Die akute lymphatische Leukämie ist eine *klinische Variante* der eben besprochenen chronischen und entwickelt sich gewöhnlich ungemein rasch, begleitet zumeist von hohem Fieber, starker hämorrhagischer Diathese, gan-

gränösen Prozessen der Schleimhäute des Rachens, besonders der Tonsillen. Sie verläuft unter starker Prostration in wenigen Tagen, Wochen oder Monaten unaufhaltbar unter Steigerung der L.-Zahl letal. Histologisch zeigt sie nur graduelle Differenzen gegenüber der chronischen Form und ist gewöhnlich, aber nicht immer, von einer Vermehrung der großen *L*. (pathologische *L*. oder Lymphoblasten) begleitet. Die Abgrenzung der akuten von der chronischen Form ist nicht leicht und auch nicht scharf; aber nahezu immer zeugen gangränöse Mundhöhlenprozesse, starke hämorrhagische Diathese, reichliche Anwesenheit großer pathologischer *L*. für akute Form. Man hält sich an den akuten Beginn und die Schwere des klinischen Bildes und nicht allzu sklavisch an die Dauer der Affektion.

Ätiologie: Viele Beobachter gewinnen den Eindruck einer Infektionskrankheit. Ebstein geht sogar soweit, „mit an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit" eine Infektionskrankheit anzunehmen. In solchen Fragen kann aber nicht das klinische Bild, sondern nur die Histologie entscheiden. Auch ist zu bedenken, daß die Krankheit vielfach, ganz besonders präagonal, von Sepsis kompliziert wird. Von anderen Autoren wird wegen des histologischen Befundes aber ein maligner Tumor angenommen, zwei Ansichten, die freilich sehr weit auseinanderführen.

Nur ganz selten entwickelte sich das Leiden nach Infektionskrankheiten (Influenza, Skarlatina), so daß der Konnex wohl ein zufälliger war. Wiederholt wurden Traumen mit akuter Leukämie in Beziehung gebracht.

Vorkommen: Akute Lymphadenose ist die häufigste aller Leukämien, wird aber vielfach verkannt. Kinder erkranken sehr oft, und gerade jugendliche Personen liefern das Hauptkontingent. Bei Kindern verläuft jede Lymphämie akut. Dies sind denn auch die Gründe, warum die akute lymphatische Leukämie die häufigste Leukämieform darstellt. Beim Erwachsenen aber ist sie sehr selten und sie wird meist zu Unrecht in Verkennung der Myeloblastenleukämie angenommen.

Das *klinische Bild* entspricht fast völlig der akuten Myelose. Die Patienten erkranken mit Kopfweh, Mattigkeit, Gliederreißen, Fieber und Schweißen und kommen in ihren Kräften bedeutend herunter. Häufige Initialsymptome sind ferner Schwindel, Erbrechen, Schlaflosigkeit oder sofort Nasenbluten und hämorrhagische Diathese. In anderen Fällen eröffnen Halsschmerzen, Husten, Seitenstechen oder Durchfälle das klinische Bild. Das Aussehen wird ein fahles, blasses. Es zeigen sich skorbutähnliche Schwellungen und Blutungen des Zahnfleisches. Im Rachen schwellen die Mandeln an und zeigen nekrotische Veränderungen; die benachbarten Lymphknoten entwickeln sich zu größeren, gewöhnlich empfindlichen Paketen. Blutung aus Nase, Rachen, Zahnfleisch und allgemeine hämorrhagische Diathese wird immer ausgesprochener.

Nicht immer sind alle diese Symptome vorhanden. Einzelne Fälle beginnen aus anscheinendem Wohlbefinden ganz akut mit hämorrhagischer Diathese (Bild des Morbus maculosus Werlhofii); andere verlaufen längere Zeit unter dem Bilde des Skorbuts oder nekrotischer Zahnfleischentzündung oder schwerer gangränöser Angina oder septischer Diphtherie. Milder verlaufende Fälle zeigen zunächst Lymphdrüsenschwellungen, Kräfteverfall, aber weder hämorrhagische Diathese, noch nekrotisierende Prozesse im Munde. Indessen gibt es doch nur wenige Beobachtungen, bei denen hämorrhagische Diathese auf die Dauer gefehlt hat. Nicht allzu selten entwickelt sich das Leiden nach einer länger dauernden hochgradigen Anämie. Hier und da täuscht es eine akute Nephritis oder eine noch unklare schwere Infektionskrankheit vor; selten beginnt es unter dem Bilde einer schweren Darmaffektion mit heftigen Durchfällen und Meteorismus.

Das Aussehen der Kranken ist fast stets ein exquisit blasses, mitunter erschreckendes, selbst wenn nur mäßige Anämie vorliegt. Zweifellos handelt es sich dann um Angiospasmen der Hautkapillaren.

Das Sensorium ist vielfach frei, mitunter aber leicht benommen, auch in Frühstadien. In den Klagen der Kranken spielen Kopfschmerzen, manchmal unerträglicher Art, eine große Rolle. Manche Fälle zeigen längere Zeit vorzügliches Allgemeinbefinden.

Die Schleimhäute werden mit der Entwicklung des Leidens immer blasser. Bei der Untersuchung der Augen fehlen Blutungen im Augenhintergrund nur selten. Lähmungen von Gehirnnerven kommen öfters vor, besonders des Akustikus mit Abnahme des Gehörs oder mit Menièreschem Symptomenkomplex. Seltener treten Paresen der Beine auf, unter Verschwinden der Reflexe. Im Munde trifft man Schwellungen (Lymphome) des Zahnfleisches, der Wangenschleimhaut, des Rachens, welche durch Zerfall zu Geschwüren führen. Manchmal handelt es sich auch um dicke, weißliche Pseudomembranen. Ganz gewöhnlich fällt der furchtbare Geruch aus dem Munde schon auf Entfernung auf. Die Geschwüre können sich ungemein in die Tiefe ausdehnen, führen zu Zahnausfall, Noma und anderen schweren Zerstörungen und haben sehr große Tendenz zu Blutungen. Auch aus scheinbar unveränderten Mukosastellen können profuse oder geringe Blutungen erfolgen.

Eine Lymphknotenschwellung am Halse wird nur selten vermißt; doch kommen gerade bei akuter 𝓛.-Leukämie Fälle vor, wo jede Vergrößerung der Lymphdrüsen fehlt (Zumpe, Hirschfeld, Dennig, Hintze, Mac Crae, eigene Beobachtungen usw.). Dies ist besonders der Fall bei jenen Formen, die ein längerdauerndes anämisches Vorstadium haben oder perakut zugrunde gehen. Sonst trifft man Schwellungen der axillaren, inguinalen und anderer Lymphknoten, die meist nicht bedeutend vergrößert und indolent sind. Nicht selten gehen unter dem Einfluß der Sepsis die Lymphknoten bedeutend oder völlig zurück.

Auf der Haut sind Petechien und flächenhafte Blutungen häufig, seltener kommen blasige Effloreszenzen und syphilisähnliche Exantheme, schwere Nekrosen oder auch lymphomatöse größere Einlagerungen vor.

Pleurale und perikardiale Ergüsse, zumeist hämorrhagischer Natur, wurden vielfach beobachtet.

Am Herzen sind die Befunde abhängig von der Schwere der Anämie. Gewöhnlich ist die Pulsfrequenz eine hohe und nicht dem Fieber entsprechende. Die Temperatursteigerungen sind zumeist sehr irreguläre, hohe Fieber wechseln plötzlich mit geringfügigen. Gar nicht selten sind auch zeitweise normale Temperaturen trotz schweren Verlaufes, die dann wieder von hohem Fieber, bis 40 und 41 °, abgelöst werden; selten findet sich hohe Kontinua. Thrombosen werden selten beobachtet.

Der Thymus ist bei jugendlichen Personen oft als vergrößert nachweisbar (sternale und parasternale Dämpfung).

Die Knochen sind oft druckempfindlich; selten kommen unerträgliche Knochenschmerzen, ausnahmsweise Gelenkschwellungen vor.

Die Milz ist fast immer vergrößert, zumeist auch palpabel, doch gewöhnlich nur mäßig groß. Bedeutende Milztumoren bilden die Ausnahmen; eher fehlt mitunter klinisch eine Milzvergrößerung.

Die Leber nimmt gewöhnlich an Umfang etwas zu.

Auf die Beteiligung des Darmes können profuse Durchfälle und Blutungen hinweisen. Der Urin enthält vielfach Zylinder und Eiweiß, mitunter reichlich; auch L. werden gefunden. Gar nicht selten sind Blutungen aus dem Urogenitalsystem. Diazoreaktion habe ich bisher vermißt. Albumosen wurden von Türk gefunden. Von Stevens und Guttmann, Craig, Ward ist Priapismus beobachtet worden.

Klinische Formen der akuten Lymphadenose.

I. Die *Lymphknotenschwellungen* beherrschen den klinischen Befund neben Fiebern und leichter hämorrhagischer Diathese, so besonders bei den Erkrankungen der Kinder.

II. Die *hämorrhagische Diathese*, gewöhnlich mit Fiebern und starkem Kräfteverfall, steht ganz im Vordergrund. Lymphknoten sind unerheblich oder fehlen ganz.

III. *Die gangränösen Prozesse in der Mundhöhle*[1]), besonders an den Tonsillen, erscheinen als die Ursache des Leidens; andere Symptome treten dagegen ganz zurück oder werden wie Fieber, Blutungen usw. als Folgen aufgefaßt. Statt Gingivitis auch schwere Rhinitis (Polgar).

IV. Das Bild einer *Infektionskrankheit*, besonders *Sepsis* oder Endokarditis mit Fiebern, Gelenkschwellungen, scheint vorzuliegen; dabei fehlen aber große Temperaturstürze und Schüttelfröste, selbst wenn komplizierende Sepsis vorliegt.

V. Zunächst besteht längere Zeit eine *ungeklärte Anämie* mit Kräftabnahme, bis in terminalen Stadien Fieber und hämorrhagische Diathese den raschen Verfall einleiten.

VI. Es scheint klinisch ein *Mediastinaltumor* zu bestehen; über 50 Beobachtungen der Literatur, die gewöhnlich als Lymphosarkome oder Leukosarkomatosen angesprochen worden sind. In diesen Fällen scheint nie Myelose vorzuliegen.

VII. *Parosteale Infiltrate*, Exophthalmus, Kompressionserscheinungen von Rückenmark oder Nerven bieten das Bild des *Chloroms* oder des malignen Tumors oder der Osteomyelitis (Israel, Strauß, Lauber, Glinski, Feer). Sonst zählen fast alle Fälle dieser Gruppe zu den Myelosen.

VIII. *Knochenveränderungen* lassen zuerst an Wirbelkaries (Rolleston) oder Osteomyelitis (Sabrazès) denken.

IX. *Mikuliczscher Symptomenkomplex*, bei akuter Lymphadenose extrem selten (Kerschbauer, Osterwald, Gallasch, Kleinschmidt, Bäck). Alle Erkrankungen dieser Art zählen zu den Lymphadenosen.

X. *Pleurale oder perikardiale Ergüsse* täuschen tuberkulöse Leiden vor, wofür auch Fieber, Lymphknoten und Kräfteverlust zu sprechen scheinen (eigene Beobachtungen).

XI. Sog. *heterotope lymphatische Wucherungen* erwecken den *Eindruck* eines *lokalisierten malignen Tumors*, z. B. in der Mamma.

XII. Starke *abdominale Symptome* (Durchfälle, Meteorismus) lassen an Typhus denken.

Der *Blutbefund* sichert oft allein die Diagnose.

Die Vermehrung der L. ist zwar im Anfang oft eine sehr unbedeutende, kann seltener auch vollkommen fehlen; ja es sind sogar zunächst subnormale Zahlen, bis zu 3000, beobachtet worden. Gewöhnlich schnellt dann dieser Wert rapid in die Höhe und kann mehrere Hunderttausende (höchste Werte 1 200 000) erreichen. Im allgemeinen sind die L.-Werte für Leukämie nur mäßige, oft unter 100 000.

In anderen Beobachtungen kommt es im Laufe mehrerer Wochen zwar zu einer Vermehrung, doch bleibt dieselbe für Leukämie ungewöhnlich niedrig. So sah ich vom ursprünglichen Wert 9000 aus eine allmähliche Zunahme auf 20 000 und zuletzt bis 38 000. Wieder andere Fälle steigen rasch bis ca. 200 000

[1]) Siehe Bargetzi, Inaug.-Diss. Zürich 1921 (über leukämische Veränderungen in der Mundhöhle).

an, fallen aber unter dem Einfluß septischer Komplikationen, die ja so häufig sind, wieder ab, und zwar bis zu geringer, ja mitunter zu subnormalen Werten in der Agone.

Endlich gibt es Beobachtungen, in denen stets nur normale oder sogar stets nur subnormale Werte entdeckt werden.

So beobachtete ich einen Fall von scheinbarem Morbus maculosus Werlhofii, 6 Wochen nach normalem Puerperium. Weder das vorzügliche Allgemeinbefinden, noch die minimalen Fieber, noch der klinische Befund ließen an eine ungünstige Prognose denken. Die Knochen waren sehr mäßig empfindlich. Nach langem Suchen fand sich eine eben palpable, leicht empfindliche Lymphdrüse in der linken Axilla. Milz nicht palpabel. Der Blutbefund stellte mäßige Anämie und 7500 L. fest. Dabei betrugen die 𝔏. nur 30% und nur etwa $^1/_6$ war leicht größer und zeigte hellere Kerne als gewöhnlich. Eos. fehlten. Daraus würde wohl niemand eine Leukämie zu diagnostizieren wagen. Bereits am folgenden Tage trat der Tod ein, ohne weitere Komplikation. Die histologische Untersuchung ergab in den kaum auffindbaren Lymphdrüsen, in Milz und Knochenmark schwere leukämische Veränderungen; das Leichenblut enthielt jetzt viel mehr L., vielleicht ca. 50 000, darunter zahlreiche Myelozyten, und nur die *absolute*, nicht aber die relative Zahl der 𝔏. war hoch.

Histologisch erwies sich die Erkrankung als sichere Lymphadenose und schon bei der Sektion fielen die knötchenförmigen Lymphome im roten Knochenmark auf.

Solche akute und perakute aleukämische Formen sind seither auch von *Mosse*, *Sabrazès*, *O. Moritz*, *Herz*, *Ricca - Barberis* beschrieben. Meist lag das Bild des Werlhof vor, ohne jede oder doch ohne irgendwie klinisch erkennbare lymphatische Hyperplasie.

Zur Erkennung derartiger Fälle und auch jener akuter Lymphämien mit geringer Vermehrung der Gesamtzahl ist gewöhnlich, leider nicht einmal immer, der *qualitative Blutbefund* zu verwerten, genau wie bei der chronischen Erkrankung (s. S. 408), nur daß hier Atypien noch viel ausgesprochener sind.

Zumeist handelt es sich um ein bedeutendes *Vorherrschen* der 𝔏. und oft um *abnorme, pathologische Formen* derselben. Mitunter sind bei subnormalen oder hochnormalen absoluten Werten (ca. 10 000) über 90% der Zellen 𝔏. Vielfach oder sogar dominierend erscheinen pathologische 𝔏. und Riederformen und stellen auch bei geringer Gesamtzahl die Diagnose sicher.

Nicht selten sind kleine und große Formen ungefähr gleich zahlreich; aber mit der Verschlimmerung gewinnen die großen oder die Riederformen die unbedingte Vorherrschaft. Seltener findet das Umgekehrte statt, daß die zuerst dominierenden großen Formen, höchstwahrscheinlich wegen Sepsis, fast ganz verschwinden und nur die kleinen in großer Zahl vorhanden bleiben (*Holst*, *Beltz*, eigene Beobachtungen).

Zahlreiche akute Lymphadenosen verlaufen dauernd kleinzellig, d. h. große 𝔏., Riesen- und Riederformen machen nur wenige Prozente aus, ohne daß dies weniger akute Fälle wären. Hierher zählt besonders auch der Fall *Haenisch* und *Querner*.

Mithin ist also der Wechsel im Verhalten der 𝔏. ein großer, und es fällt schwer, in diesen Befunden etwas anderes als biologische Varianten desselben Prozesses zu sehen.

Das Abnorme der 𝔏. verrät sich auch darin, daß Azurgranula fehlen können. Ganz selten (*Litten*, *Türk*) sind 𝔏. mit Fettropfen gefunden worden; aber vakuolisierte Zellen stellen einen häufigen Befund dar.

In neuerer Zeit sind von *Auer*, *Pappenheim*, *Ottenberg* u. a. kleine azurophile Stäbchen in den großen 𝔏. gesehen worden („Auerkörper"). Zum Teil liegen sie in Vakuolen. Ich sah sie bisher vereinzelt bei mehreren Beobachtungen, aber bis jetzt noch nie in Vakuolen.

Gegenüber den 𝔏. spielen die anderen Blutzellen eine geringe Rolle. Neutrophile und Eos. sind prozentlich, und oft auch absolut, sehr zurückgedrängt. Wichtiger ist das Vorkommen von Myelozyten. Bei der Entwicklung einer Lymphämie tauchen diese Zellen gewöhnlich vereinzelt oder in einigen Prozenten auf, selten bis zu 10%, als Zeichen der schweren Knochenmarksalteration: Reizungsmyelozytose (*Pappenheim*). Es ist aber typisch, daß die

Myelozyten allmählich relativ und absolut zurückgedrängt werden und ganz verschwinden.

Bei den roten Blutkörperchen ist die rasche Abnahme ihrer Zahl und des Hb.-Wertes die Regel, so daß sehr schwere Anämien entstehen. Einzelne Fälle verlaufen aber auch ohne Anämie, ja sogar mit Werten über 6000000. Poikilozytose, Anisozytose, Polychromasie, basophile Granulation können je nach der Schwere des Falles gefunden werden. Normoblasten und oft auch Makroblasten sind bei längerem Suchen meistens zu entdecken, selten sind sie reichlich. Bei schweren Anämien gleicht das Bild der Erythrozyten etwas der perniziösen Anämie und ist der Färbeindex leicht erhöht, besonders wenn unter septischem Einfluß die L.-Zahl enorm zurückgeht.

Verlauf des Leidens.

Der Verlauf der akuten Lymphämie ist gewöhnlich progressiv, oft foudroyant. Remissionen oder Übergang in einen mehr chronischen Verlauf nach akutem Einsetzen mit Fieber und hämorrhagischer Diathese (Troje, Mixa, Benjamin und Sluka, Karschin, Studer, Naegeli, Hofstetter) gehören zu den Ausnahmen und sind meist von kurzer Dauer. Die Patienten verfallen mehr und mehr. Sie weisen außerordentliche N.-Verluste entsprechend der zunehmenden Abmagerung auf. Die Werte der ausgeschiedenen Alloxurkörper, besonders der Harnsäure, sind fast stets beträchtlich gesteigert; so sind von Magnus-Levy bis 8 g Harnsäure im Tage konstatiert worden. Dabei gehen die Alloxurkörpermengen der L.-Zahl nicht streng parallel, da Neubildung und Zerfall einander nicht jederzeit entsprechen. Auch die Phosphorsäure ist zumeist bedeutend erhöht, als Zeichen des Unterganges der Nukleinsubstanzen.

Gegen das Ende nimmt gewöhnlich die hämorrhagische Diathese unaufhaltbar zu; septische Komplikationen bringen die leukämischen Symptome mehr oder weniger, selten vollständig, zum Schwinden. Mitunter setzen Hirnblutungen mit den Erscheinungen der Konvulsionen dem Leben ein Ende, nicht selten auch Pneumonien. Angebliche Heilungen entsprechen sicher nur lymphatischen Reaktionen nichtleukämischer Natur.

Differentialdiagnose.

Bei Berücksichtigung der geschilderten klinischen Typen (s. I—XII S. 419) fällt die Diagnose nicht schwer; doch wird das Leiden immer noch *oft nicht erkannt.* In Betracht fällt besonders beim Typus II der Morbus Werlhof, speziell dann, wenn Lymphknoten- und Milzvergrößerung fehlen. Hierher gehören auch manche Fälle von Purpura fulminans.

Beim klinischen Typus III wird häufig Skorbut, Stomatitis necrotica oder gangraenosa oder Noma angenommen, bei starken Pseudomembranen septische Diphtherie, bei tiefen ulzerierenden Geschwüren der Tonsillen gangränöse Angina, zerfallendes Sarkom oder luetisches Ulkus (Gumma).

Beim Typus IV lauten die gestellten Fehldiagnosen auf Sepsis, Endocarditis ulcerosa, Polyarthritis, Influenza.

Bei extrem niedrigen Leukozytenwerten der Sepsis kann fast jede N. verschwunden sein, so daß man fast 90 und mehr Prozent *L.* bekommt. Es kann dann nur noch die Atypie der *L.* für Lymphadenose entscheiden.

Bei der Gruppe V kommen schwere Anämien, besonders auch Biermersche Krankheit in Betracht, die aber immer mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Die unter VI.—XII. gezeichneten Typen sind bereits unter dem Gesichtspunkt der Verwechslung mit anderen Leiden geschildert.

Bei nicht so stürmisch ohne hämorrhagische Diathese und nur mit mäßiger Lymphknoten- (oder Milz-) Schwellung beginnenden Leiden wird oft anfänglich Drüsentuberkulose oder Lymphogranulom diagnostiziert.

Die Erkennung bereitet speziell bei den aleukämischen Fällen große Schwierigkeiten, die aber doch bei gründlicher Prüfung des Blutbildes heute zumeist überwindbar sind. Freilich darf man auf vereinzelte atypische ℒ. keinen entscheidenden Wert legen und ist auch ein hoher ℒ.-Prozentsatz mitunter nicht beweisend.

In wenigen Erkrankungen ist die Diagnose im Leben überhaupt unmöglich (vgl. den S. 420 geschilderten Krankheitsfall), auch wenn man immer an akute Leukämie denkt und darauf untersucht.

Wir kennen heute viele hochgradige Lymphozytosen (s. S. 139 u. 177), an die bei zweifelhaften Befunden klinischer und hämatologischer Art sehr ernstlich gedacht werden muß. Besonders gilt dies aber für die sog. *lymphatischen Reaktionen*, bei denen man ungewöhnlich hohe relative und absolute ℒ.-Werte und dabei oft sehr reichlich Lymphoblasten und atypische ℒ. entdeckt. Weil nun das klinische Krankheitsbild dabei durch Fieber, Drüsen- und Milzschwellung, Prostration weitgehend an akute Leukämie erinnert, so ist oft eine Zeitlang die Diagnose unmöglich.

Türk (Wien. med. Wochenschr. 1907, S. 399) sah bei hartnäckiger Angina fast alle N. verschwinden und bei 16 000 L. fast nur atypische und vergrößerte ℒ., so daß er akute Lymphadenose angenommen hatte. Ausgang: bleibende Heilung.

Lüdke (Kongr. f. inn. Med. 1910; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**) stellte bei Streptokokkensepsis 82 000 L. mit N. 9, kl. ℒ. 41, gr. ℒ. 44, Monoz. 5, Ma. 1 fest. Heilung.

Mehrere eigene Beobachtungen zeigen auch deutlich die große Schwierigkeit, eine stets tödliche akute Leukämie auszuschließen.

1. $13^1/_2$jähriger Knabe, immer blaß, Magenstörungen, einmal Angina, aber rasche Heilung. Nach $1^1/_2$ Monaten hohe Fieber, Lymphknoten, erhebliche Milzvergrößerung; sehr große Tonsillen. Hb. 57, L. 12 000, N. $35^1/_2$, Eos. $^1/_3$, ℒ. $50^1/_3$, fast zur Hälfte sehr große, vereinzelt Riesen-ℒ. als Lymphoblasten und 2 % ausgesprochene Riederformen. Bleibende Heilung unter völligem Verschwinden aller pathologischen Zellformen (s. Naegeli, Nothnagels Samml. S. 83 u. 84).

2. 21 jährig, weiblich, akut mit hohen Fiebern bis 40° erkrankt. Tonsillen mäßig groß, nicht geschwellt, einige Mukosapetechien im Munde, walnußgroße zervikale Lymphknoten rechts, haselnußgroße links, eine große submentale, keine anderen Lymphdrüsen, Milz palpabel, Blutkultur steril. Hb. **95**, L. 4320, N. 42, Eos. $1^2/_3$, Monoz. $2^1/_3$, Ma. $^1/_3$, ℒ. $29^1/_3 + 24^1/_3$% große pathologische ℒ. Bald ganz gesund und Verschwinden der pathologischen ℒ. 2 Jahre später starke Angina. L. 12 600 und neutrophile Leukozytose ohne pathologische ℒ. Dauerheilung.

3. 34 jähriger Arzt, früher leichte Spitzenaffektion. 5. IX. 1915 akut erkrankt und 8 Tage Fieber zwischen 39 und 39,5°. 11. IX. Ikterus, Durchfälle. Am Ende der 2. Woche akut auftretende generalisierte Lymphdrüsenvergrößerung; überall haselnußgroße Knoten; erst empfindlich, dann indolent. Milz groß, palpabel. 16. IX. L. 2000, N. $8^1/_3$!, Eos. 0, Ma. $^1/_3$, Monoz. $^2/_3$, ℒ. $90^2/_3$%, davon $8^2/_3$% Plasmazellen. Exzision einer Leistendrüse. Diagnose des pathologisch-anatomischen Institutes: Lymphadenom, sicher nichts Entzündliches!

Bald Abfall des Ikterus, allmähliche Entfieberung und Besserung, aber normale Temperatur erst mit 27. IX. erreicht.

25. IX. L. 8700, Hb. 90, R. 4,9, ℒ. 89%, meist an Plasmazellen erinnernd.

1. X. L. 8800, Hb. 90.

5. X. L. 8800, Hb. 90, ℒ. 64, Eos. 2, N. 34%.

7. X. N. $29^1/_2$, Eos. $2^1/_2$, Ma. $1^1/_2$, Monoz. $13^1/_4$, ℒ. $52^1/_2$, fast alle normal, 2 % Plasmazellen.

12. X. L. 5600, N. 54, ℒ. 41%.

Seither völlig wohl. Krankenhausdirektor.

In manchen Fällen bieten die vorhandenen pathologischen ℒ. eine stark an Plasmazellen erinnernde Blaufärbung des Protoplasmas, so daß ich daraus bei den Beobachtungen 2 und 3 rasch gegen Lymphadenose entscheiden konnte.

Andere Fälle dieser Art berichten Cabot (Americ. journ. **145**, 335. 1913), Leicheninfektion, Lymphangitis. L. 20 000, ℒ. 70%; unklare febrile Affektion, Lymphknotenschwellung, L. 30 500, ℒ. 75%, dazu noch 2 ähnliche Beobachtungen.

Nach Zeckenstich sah Haberfeld (Wien. klin. Wochenschr. 1914, S. 149) große Lymphknoten, L. 7300, 𝓛. 63%. — F. Marchand bei Streptokokkeninfektion (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 359. 1913), L. 2100 mit $85^1/_2$% 𝓛. und bei einer Angina L. 14 000 und 𝓛. 90%. Siehe ferner Klieneberger (Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1159), Herz (Monogr.), Sabrazès (Journ. de méd. franç. 1911), Ward (Lancet 1914), Jagic u. Schiffner (Wien. med. Wochenschr. 1920, S. 27), Deußing (Jahrb. f. Kinderheilk. **88**; Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 513; Med. Klin. 1920, S. 726, bei Anginen, Bloedorn (Kongr. Zentralbl. **18**, 120), Bloedorn u. Houghton (Arch. of internal med. **27**, 315. 1921), Sternberg (Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 553), Sprunt (Bull. of Johns Hopkins hosp. B. **31**, 410. 1920).

Schwierigkeiten entstehen besonders bei septischem Granulozytenschwund und dem dadurch bedingten Vorherrschen der 𝓛. bei sehr niedrigen L.-Werten. Man findet aber jetzt schwer degenerierte Kerne der N. und die 𝓛. so gut wie normal, ohne wesentliche Atypie.

Ich erinnere ferner an Typhus abdominalis mit hohen absoluten Lymphozytosen, auch mit atypischen großen Zellen [eigene Beobachtung L. 12 000, 𝓛. 10 000!), und an die hohen 𝓛.-Werte bei perniziöser Anämie. Ferner ist eine relative Lymphozytose bei Kindern physiologisch. Endlich kommt hochgradige Lymphozytose bei fötaler Lues vor. In Differentialdiagnose steht oft Myeloblastenleukämie.

Die Annahme, daß die lymphatische Reaktion an eine besondere (lymphatische) Konstitution gebunden sei (Bauer, Jagic, Deußing), erscheint mir nicht erwiesen. Die zweite Affektion der gleichen Patientin bot in meiner Beobachtung wie bei Sprunt gar keine Anklänge von Atypie mehr (S. 422). Ich glaube jetzt an eine besondere Krankheit und an besondere Erreger mit besonderer Reizung des lymphatischen Apparates und verweise auf die sehr ähnlichen Verhältnisse in bezug auf Drüsenschwellung und Blutbild bei Rubeolen (s. S. 177!).

Pathologische Anatomie und Histologie.

Der Sektionsbefund weicht nur graduell von demjenigen der chronischen Lymphadenose ab. Zumeist sind die Schwellungen der Milz und Lymphdrüsen weniger bedeutend, ja sie können nahezu oder ganz vermißt werden. Dafür sind lymphatische Bildungen an anderen Orten mitunter so ausgedehnt, daß *vielfach* direkt die *Diagnose Lymphosarkom gestellt* worden ist, besonders große Thymus- und Mediastinaltumoren, die sogar die Nachbarschaft, Perikard und Herz, infiltrierten:

Palma, Fränkel, Brandenburg, Sternberg IV, Kühnau und Weiß, Kelsch, Guttmann, Reckzeh, Heubner, Gaucher, P. Grawitz, Ogawa, Lehndorff I, Coenen, Wißmann, Goldschmidt, Pfannkuch, Studer, Kelly, Kokaz, Epstein, Obrastzow, Nobel, Hindenburg, Seelig, Reimann, Bailey, Fabian, Naegeli und Schatiloff, v. Domarus usw.

Drozda berichtet über Lymphosarkom des Magens und des Duodenums, ähnlich Türk und schon Friedreich, Hirschfeld, Reckzeh, Rollestone; mehrfach traf man ausgedehnte und die Muskulatur infiltrierende generalisierte parosteale Wucherungen (Israel, Strauß [Dauer $^3/_4$ Jahr], Lauber [$^1/_2$ Jahr], Glinski), die, abgesehen von einer grünen Färbung, ungemein an das Verhalten der Chlorome erinnern.

Auch Infiltrate des weichen Gaumens (Askanazy, Zumpe), des Wurmfortsatzes (Lehndorff II), große tumorartige Knoten des Perikards (Seelig, Hansemann, Türk, Pfannkuch), oder der Pleura (Oßwald, Strauß, Benda, Friedreich, Pfannkuch, Türk) kommen zur Beobachtung. In anderen Beobachtungen lag lymphosarkomartiges Verhalten der retroperitonealen Lymphdrüsen (Türk) vor.

Mehrfach waren die Schwellungen der Plaques und Follikel des Darmes so gewaltig wie bei Typhus abdominalis; auch machten diphtheroide Beläge und Nekrosen das Bild täuschend ähnlich:

Friedreich, Askanazy, Kelly, Fränkel, Ponfick, Gallasch, Böttcher, Dennig, Türk, Hansemann, Lauenstein, Hirschfeld I, Veszpremi, Hinterberger, Schultze, Hoffmann.

Daneben finden sich vielfach kleinere Knötchen und Infiltrate in Dura, Pleura, Perikard, Epikard, Peritoneum, Nerven, Haut, Harnblase, Prostata, Hoden, in den Speicheldrüsen, in den Sinnesorganen und recht oft in den Schleimhäuten (Holst, Weber und Fürth, Hochsinger und Schiff, Osswald, Lauenstein). Fleischmann sah die Lunge fast wie bei Miliartuberkulose ergriffen.

Auch in den fast regelmäßig von lymphatischen Infiltraten befallenen Organen der Leber und Nieren kommt es zu tumorähnlichen Knoten und zuweilen zu enormen diffusen Einlagerungen, die ganz das Bild der *großen weißen Niere* wiedergeben (Bouget, Babonneix, Czerny, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1918, Herzog [1921] usw.), obwohl die Nierenfunktion normal ist!

Solche Nieren können sogar tastbar sein (de Lange und van Goor) oder wenn einseitig allein fühlbar, als Tumor imponieren. Ich kenne eine solche Beobachtung, in der die Exstirpation der einen Niere wegen Tumorverdachtes vorgenommen worden ist.

Auch große symmetrische Organinfiltrationen sind beschrieben für Niere, Hoden, Speicheldrüsen (Nicol, Halpern, Schnyder Lepehne, K. Werdt [als diffuse Sarkomatose der Nieren bei Mediastinaltumor], Babonneix et Tixier, Bourget et Thibault, Letulle). Fabian hat in einer Studie auf diese Formen besonders hingewiesen. Die äußere Organform bleibt dabei gewahrt und trotz der enormen Infiltration die Funktion erhalten.

Die vergrößerten Lymphknoten sehen markig aus, sind oft stark hyperämisch oder von Blutungen durchsetzt. Die Milz ist groß und nur ganz ausnahmsweise gering oder gar nicht vergrößert. In sehr akuten Fällen springen die Follikel als größere graue Knoten vor und heben sich scharf aus der tiefroten Pulpa ab. Vielfach ist aber die Abgrenzung unscharf, zackig, so daß man an Hyperplasie denken muß (eigene Beobachtung). Nicht selten, und wie es scheint mehr bei chronischen Fällen, können die Follikel nicht mehr deutlich oder gar nicht mehr erkannt werden, weil bereits die Pulpa enorm stark von denselben Zellen erfüllt ist und das ganze Gewebe die normale Struktur verloren hat.

Das Knochenmark ist zumeist tiefrot, kann aber bei akutem Verlauf in den Röhrenknochen noch Fettmark nahezu oder vollkommen in ganzer Ausdehnung enthalten (Kelsch, Hirschlaff, Januschkiewicz, Banti, Veszpremi, Mosler, Hansemann, Herz, eigene Beobachtungen). Mehrfach ist in akuteren Fällen eine knötchenförmige, grauliche, lymphatische Einlagerung beobachtet worden (Benda, Holst, Banti, Veszpremi, Hirschfeld III, Elfer, Hirschfeld, eigene Beobachtungen).

Stellenweise grün erschien das Mark in den Beobachtungen von Türk, Wetter, Herz, bei denen aber vielleicht myeloische Affektionen vorliegen.

Es muß ausdrücklich betont werden, daß in *sehr vielen Fällen tumorartige lymphatische Bildungen* im ganzen Körper *vollkommen fehlen*, und das makroskopische Bild nur diffuse Hyperplasien aufweist.

Oft findet man bei der Sektion auch lymphatische Einlagerungen, Schwellungen und Nekrosen an Zahnfleisch, Gaumen, Zunge und Tonsillen.

Im übrigen bietet der Sektionsbefund *Blutungen* in vielen Organen, besonders auf den serösen Häuten, in den Hirnhäuten, Nerven und im Gehirn selbst. Mitunter liegen häm. Ergüsse vor, z. B. der Pleuren. An den Nerven und im Gehirn können Degenerationen als Folgezustände der lymphatischen Infiltrate und Blutungen beobachtet werden. Kast fand Degenerationen der

Bulbärnervenkerne, die klinisch Lähmungen verursacht hatten. Als septische Folgen dürften außer der anscheinend recht häufigen Endokarditis die fettigen Degenerationen aufgefaßt werden.

Bei der *histologischen Untersuchung* sind die Befunde von denjenigen der chronischen Form nicht oder nur graduell abweichend. Weitaus häufiger, entsprechend den Blutbildern, kommt hier großzellige Wucherung zur Beobachtung, mitunter fast ausschließlich, mitunter in starkem Gemisch mit kleinen ℒ.; doch kann nicht genug betont werden, daß zahlreiche sehr akute und völlig typische Lymphämien histologisch (und hämatologisch) kleinzellig verlaufen, auch bei stark infiltrativer Wucherung.

Die *lymphatischen Organe* haben auch bei akuter Lymphämie gewöhnlich ihre Struktur verloren und stellen ℒ.-Haufen dar.

Immerhin gelingt es hier doch weit häufiger, wenigstens in einzelnen Lymphdrüsen Follikel, seltener Markstränge, zu erkennen. Keimzentren freilich sind nur äußerst selten und geringfügig noch da, und nahezu immer wird selbst ein erkennbarer Follikel durch die regellose Vermengung kleiner und großer ℒ. ganz atypisch. Ganz besonders gilt dies von den Marksträngen, die nur ausnahmsweise deutlich erkennbar sind und in voller Wucherung und Atypie sich befinden. In den erweiterten Sinus trifft man öfters einige myeloische Zellen, ebenso in den Gefäßscheiden. Es liegt nahe, bei der an einzelnen Orten vorhandener leidlich normaler Struktur an septische Hemmung des leukämischen Prozesses zu denken.

In bezug auf das Verhalten der Kapsel und des extrakapsulären Gewebes ist zu bemerken, daß von Infiltration auch mikroskopisch, selbst bei großzelliger Wucherung, oft nirgends die Rede ist. In anderen Fällen sind einzelne Drüsen zwar rein hyperplastisch, andere aber zeigen deutlich periglanduläre Infiltrate und Kapseldurchbrüche. Wieder andere Beobachtungen ergeben in fast allen oder allen untersuchten Drüsen tumorähnliches Fortschreiten der Wucherung auf die Umgebung. Das findet sich sowohl bei kleinzelliger wie bei großzelliger Lymphämie; bei letzterer zwar wohl häufiger und ausgedehnter, so daß die Wucherungen völlig wie bei malignen Tumoren bis in die Muskulatur hineingehen können (so schon Neumann, Zeitschr. f. Heilk. 13. 1872).

Sehr zu beachten ist die Tatsache, daß selbst in Fällen, in denen die Lymphdrüsen kaum auffindbar und winzig klein sind, die Struktur derselben vollständig aufgehoben sein kann wie bei großen Drüsen, und daß auch dann Kapseldurchbrüche und periglanduläre Infiltrate vorkommen, selbst bei kleinzelliger akuter Lymphämie (eigene Beobachtung).

Die *Milz* ist in den meisten Fällen gleichmäßig lymphatisches Gewebe, in dem Malpighische Follikel nicht oder nur andeutungsweise erkennbar sind. In den akuteren Fällen freilich ist eine sehr starke Hyperplasie der Follikel sehr deutlich; aber die Follikel senden nach allen Richtungen geschlossene Haufen von ℒ. aus, so daß die Pulpa immer mehr von den gleichen Zellen erfüllt wird.

Im *Knochenmark* können diffuse oder herdförmige lymphatische Einlagerungen beobachtet werden, die große oder kleine Reste des myeloischen Gewebes einschließen. Vielfach ist die Zahl der roten Blutkörperchen und der kernhaltigen Roten eine sehr geringe. Untersucht man das Fettmark der langen Röhrenknochen, so trifft man perivaskuläre ℒ.-Haufen und kleine ℒ.-Züge zwischen den Fettzellen, welche die allmähliche Umwandlung des Fettmarkes in lymphatisches Knochenmark einleiten. Ab und zu ist auch das myeloische rote Mark fast unverändert, so bei Helly, Meyer und Heineke (Fall III), oder unverändert Schridde, Banti, oder Fettmark in den Röhrenknochen Dennig.

Thymus und Tonsillen sowie die lymphatischen Apparate des Darmes werden mit der Dauer der Affektion mehr und mehr in diffuse ℒ.-Haufen um-

gewandelt. Häufig, jedoch nicht immer, wird die Begrenzung eine vollkommen unscharfe, und dringen L. zwischen die Muskelbündel der Umgebung ein, ohne daß es zur Vernichtung der Muskulatur kommt. In der Leber entwickeln sich periazinöse Infiltrate mit scharfer oder unscharfer Begrenzung gegenüber dem Azinus. In akuten Fällen aber können Leberlymphome fehlen oder kaum angedeutet sein. Infiltrate der Niere in der Rinde und im Nierenbecken sind häufig. Etwas seltener sind solche in der Haut. Sodann sind lymphatische Einlagerungen konstatiert: in den Schleimhäuten der Wange, des Zahnfleisches, des Pharynx, des Larynx, der Trachea, des Magens, in Pleura, Perikard, Epikard, Dura, Arachnoidea, Peritoneum, Mesenterium. Tumoren des Orbitaldaches sind nur von Lauber gefunden; sodann gibt es auch größere oder kleinere Lymphome in Pankreas, Hoden, Prostata, Mamma, Lunge, Nerven.

Endlich finden sich noch perivaskuläre Infiltrate an allen möglichen Orten, z. B. im Myokard, im Gehirn, wo die kleinen Blutungen fast immer auf L.-Einlagerungen in die Gefäßwände beruhen.

Untersucht man nekrotische Stellen, so handelt es sich auch hier um zerfallene und oft von Blutungen durchsetzte Lymphome.

Die histologischen Befunde zeigen sonst wenig Besonderes. Notieren möchte ich das häufige Vorkommen von Bakterien der verschiedensten Art, ja von eigentlichen Bakterienthromben in zahlreichen Organen, jedoch *fehlen entzündliche Reaktionen des Stromes vollständig.*

Nicht selten sind geringe myeloische Zellansammlungen in der Adventitia vieler Organe, z. B. in den Lymphdrüsen, wobei es sich wohl sicher um vikariierende myeloische Bildungen handelt (Hirschfeld, Aubertin, Naegeli, Fischer u. a.).

Much und Hegler (Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 23) fanden bei L.-Leukämie antiforminfeste Stäbchen, Arndt Tuberkelbazillen, ebenso in Schnittfärbungen und Impfversuchen Coley und Ewing bei sehr akuter großzelliger aleukämischer Lymphadenose, und behaupten gar, damit die Erreger gefunden zu haben.

Literatur über akute Lymphadenose.

Aguinet et Ribadeau-Dumas, Arch. gén. de méd. 1905. — Ambos, Inaug.-Diss. München 1892. — Askanazy, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**; Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 872. — Aubertin, Sem. méd. 14. VI. 1905. — Auer, Americ. journ. 1906. — Babes, Ziegl. Zentralbl. 1902, S. 695. — Babonneix et Tixier, Arch. de méd. des enfants 1909, S. 662. — Baeck, Zeitschr. f. Augenheilk. **1**, 234. — Bailey, Lancet 1906. — Ballage, New York med. journ. 1914, S. 68 (kleinzellig). — Banti, Ziegl. Zentralbl. 1904, Nr. 1. — Barker, Boston med. journ. 1908. — Barnick, Münch. med. Wochenschr. 1898 (Kehlkopfaffektion, Lit.!). — Bauer, Inaug.-Diss. Bonn 1901. — Bauermeister, Berl. klin. Wochenschr. 1909. — Beltz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **113**, 116. 1913. — Benda, Kongr. f. inn. Med. 1897, S. 371 u. 535. — Benjamin u. Goett, Fol. haematol. **6**, 152. — Benjamin u. Sluka, Jahrb. f. Kinderheilk. **65**. 1907 (Lit.!). — Bensaude et Rivet, Bull. méd. 1904. — Berghinz, Paediatria 1904 u. 1905. — Bézy, Ann. de méd. 1913, S. 353. — Bloch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 29. — Bloch u. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **39**. 1900 (= An. pseudol. inf.). — Bordet, Inaug.-Diss. Paris 1910. — Borgen, Jahrb. f. Kinderheilk. **54**, 657. 1901 (als Purpura fulminans). — Böttcher, Arch. f. Heilk. **11**. 1870 (als Typhus!). — Bouget et Thiebault, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1911. — Bradford a. Shaw, Med.-chirurg. transact. **81**, 343. 1898. — Bradley, New York med. journ. 1899, S. 923. — Brandenberg, Schweiz. Korrespbl. 1906, Nr. 8. — Brandenburg, Charité-Ann. **25**. 1900. — Brown, Lancet 7. II. 1903. — Bruusgaard, S. 414. — Butterfield, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Cabot, Boston med. journ. **131**. 1894. — Carl, Med. Klin. 1910, S. 1498. — Cheney, Americ. journ. **143**, 22. 1912 (3 Fälle kleinzellig). — Churchill, Americ. journ. 1904. — Coenen, Arch. f. klin. Chirurg. **73**. — Coley a. Ewing, Proc. of the New York pathol. soc. 1910. — Count a. Botty, Journ. of infect. dis. 1907, S. 175 (als Paratyphus). — Mac Crae, Brit. med. journ. 1905. — Delacroix, Thèse. Paris 1905. — Dennig, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 1297; 1901, S. 140; s. Walz, Ziegl. Zentralbl. **12**. 1901. — Fr. Denys, Kongr. f. inn. Med. 1899, Lille. — Descos,

Loire méd. 15. I. 1908. — Dietz, Inaug.-Diss. Straßburg 1903. — Domarus, Fol. haematol. **13**, 384. 1912 (Tumorfrage). — Donnan, Brit. med. journ. 25. II. 1905. — Drozda, Wien. med. Wochenschr. 1903, Nr. 9, Ref. — Dudgeon, Brit. med. journ. a. Lancet 5. XI. 1904. — Dudgeon, Harnett a. Panton, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1907. — *Ebstein*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **44**. 1889. *Monogr.* Enke 1909. — Edsall, Americ. journ. 1905. — Ehrlich, Charité-Ann. **5**, 198; **12**. 1885. — Eichhorst, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **130** (ist Pfortaderthrombose). — Elben, Med. Korrespbl. f. Württ. **51**. 1881 (als perniziöse Anämie). — Elfer, Fol. haematol. **3**, 246. 1906; **5**, 265. — Elsching, Wien. klin. Wochenschr. 1899, S. 1435. — Emerson, Bull of Johns Hopkins hosp. 1907 (Perforation eines Darmulkus). — Eppenstein, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 48. — W. Erb, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 21. — Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 26 (?). — Fabian, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**, 491. 1913 (Lit.!). — Fabian, Naegeli u. Schatiloff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**. — Fellner, Mitt. d. Ges. f. inn. Med., Wien **6**. 1907. — Felsental, Arch. f. Kinderheilk. **13**. 1893 (als Diphtherie!). — Fischl, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 553. 1913. — Flesch, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 619; Jahrb. f. Kinderheilk. **43**. — Fleischmann, Char té-Ann. **23**. 1909. — E. Fränkel, V rchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 340. 1914 (Tumorfrage). — Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. 1890; Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 405. 1881; Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 639. — Fränkel u. Benda, Kongr. f. inn. Med. 1897, S. 359. — Frese, Inaug.-Diss. Greifswald 1903 (Trauma). — Freudenstein, Inaug.-Diss. Berlin 1895. — Friedreich, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **12**. 1857. — Fussel, Jopson a. Taylor, Philadelphia med. journ. 1899, S. 39 (Lit.!). — Gaillard et Gendron, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 12. V. 1910. — Gallasch, Jahrb. f. Kinderheilk. **7**, 549. 1874 (Mikulicz). — Gardavot, Thèse. Paris 1903. — Gaucher, Progr. méd. 1881, S. 445. — Geißler, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 338. — Geißler u. Japha, Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. 1900. — Gilbert et Weil, Arch. de méd. expérim. 1899 u. 1904. — Gilde, Inaug.-Diss. München 1898. — Ginsburg, Inaug.-Diss. Zürich 1905 (= akute lymphatische Leukämie). — Glaeser, Dtsch. med. Wochenschr. 1887, S. 641. — Glinski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**. 1903. — Goldschmidt, Fol. haematol. **4**, 655. — Golitzinsky, Jahrb. f. K nderheilk. 1882. — Graetz, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**. — P. Grawitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1890. — Green, Thèse. Paris 1900. — Greene, New York med. journ. 1888, Nr. 6. — Greiwe, Berl. klin. Wochenschr. 1892, S. 825. — Gulland a. Goodall, Journ. of pathol. a. bacter ol. 1906. — Gumprecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **57**. 1896. — Guttmann, Berl. klin. Wochenschr. 1897, S. 1110. — Haase, Inaug.-D ss. Gießen 1919 (beim Säuglinge). — Haenisch u. Querner, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. — Hanczel, Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 16. — Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26; Med. Klin. 1919. — Haushalter et Richon, Arch. de méd. des enfants 1899, S. 356. — Hayem et Bensaude, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1903. — Hertz u. Moczulski, K. Zentralbl. **8**, 643 (kleinzellig). — A. Herz, Fol. haematol. **13**, 408. 1912. — *Herz, Monogr.* Deutike 1911; Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 29. — Herzog, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 320. 1921. — Hesse, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **79**, 95. — Heubner, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1128. — Hindenburg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54**. 1895; Inaug.-Diss. Jena 1904. — Hinterberger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48**, 324. 1891. — Hintze, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **53**. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 32; Fol. haematol. **3**, 332; **4**, 202; **12**, 252. — Hirschfeld u. Wechselmann, Zeitschr. f. klin. Med. **66**. — Hirschlaff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**. — Hirtz, Delamare et Genevrier, Arch. de méd. expérim. 1904, S. 136. — Hitschmann u. Lehndorff, Zeitschr. f. Heilk. **24**. 1903. — Hochsinger u. Schiff, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. 1887. — Hochstetter, Fol. haematol. **14**, 61. 1912. — Holst, Fol. haematol. 1904, S. 736. — Hug, Verhandl. d. südd. Laryngol. 1907. — Hunter, Lancet 18. VII. 1903; Glasgow med. journ. 1910. — Hutchinson, Lancet 1904. — Israel, Dtsch. med. Wochenschr. 1890, S. 179; Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 231. — Jagic, Wien. med. Wochenschr. 1908. — Jaksch, Wien. klin. Wochenschr. 1889, S. 435. — Jansen, Inaug.-Diss. Bonn 1914 (Darm). — Januschkiewicz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173**. — Johnson, Birmingham med. rev. 1908. — Jung, Thèse. Nancy 1899. — Karschin, Fol. haematol. **8**. 1909. — Kast, Zeitschr. f. klin. Med. **28**. 1895. — Kelly, Univ. penna med. B. 1903; Doublin journ. 1914. — Kelsch, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1875, S. 492. — Kelsch et Vaillard, Ann. de l'inst. Pasteur 1890, S. 276 (? Leukämie). — Kerschbauer, Arch. f. vergl. Ophthalmol. **41**, 99. 1895 (Mikulicz). — Kirstein, Inaug.-Diss. Königsberg 1893. — *Klein, Ziegl. Zentralbl.* **1903**; Fol. haematol. **10**. 1911. — Kleinschmidt, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 44. — Körmöczi, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 15. — Koslowsky, Fol. haematol. **14**, 238. — Kraus, Med. Klin. 1905, Nr. 52; Charité-Ann. **32**. 1908; Verein f. inn. Med. **24**, II. 1908; Dtsch. med. Wochenschr. 1908,

S. 573. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **89** (Fall 2). — Kübler, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. **29**, 460. 1900. — Kühnau, Kongr. f. inn. Med. 1899, S. 188. — Kühnau u. Weiß, Zeitschr. f. klin. Med. **32**. 1897. — Küßner, Berl. klin. Wochenschr. 1876, S. 109. — Labbé, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920, S. 569 (mit Erythrodermie). — de Lange u. van Goor, Fol. haematol. A. **27**, 251. 1922. — Lauber, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 937. — Lauenstein, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **18**, 120. G. Lazarus, Inaug.-Diss. Berlin 1890 (als multiple Sarkome mit perniziöser Anämie und gleichzeitiger Leukämie). — Lehndorff, Wien. med. Wochenschr. 1906, Nr. 7. — Lenhartz, Dtsch. med. Wochenschr. 1897. — Lepehne, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 518 (aleukämisch, ohne hämorrh. Diathese). — Lereboullet et Chabrol, Kongr. Zentralbl. **9**, 173. — Letulle, Fol. haematol. **13**, 233. — Leube u. Fleischer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **83**. — Leyden-Israel, Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 231. — Hans Leyden, Inaug.-Diss. Berlin 1890. — Litten, Kongr. f. inn. Med. 1892, S. 159; Berl. klin. Wochenschr. 1877, S. 257. — Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 904. — Löwenstein, Inaug.-Diss. Berlin 1913. — Luce, S. 456. — Lüdke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. — Luksch, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1905; Fol. haematol. **3**, 325; **5**, 75. — Lustgarten, Inaug.-Diss. Bukarest 1903. — Mac Caw, Practitioner 1903, Oktober. — Mac Crae, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1899; Brit. med. journ. 25. II. 1905. — Mac Weeney, Brit. med. journ. 25. II. 1905; Lancet 19. XI. 1904. — Mac Weeney a. Farnan, ibid. — Mager, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 33. — Magnus-Levy, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **152**. 1898. — Mannaberg, Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 252; Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1902. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 8; 1911, S. 1215. — Marvel, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906. — Masing, Fol. haematol. **17**, 17 (?). — Matthes, Berl. klin. Wochenschr. 1894, S. 531. Differentialdiagnose, Lehrbuch. 2. Aufl. 1921. — Matthew, Scottish med. journ. 1906. — Meller, Arch. f. Ophthalmol. **62**; Zeitschr. f. Augenheilk. **15**. — Menacher, Münch. med. Wochenschr. 1906. — Méry, Méd. mod. 1903, S. 47. — Erich Meyer u. Heineke, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1489; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1907. — Michaelis, Zeitschr. f. klin. Med. **45**. 1902. — Milchner, Internat. Beitr. f. Leyden 1902. — Miller u. Heß, Americ. journ. 1904. — Minerbi e Prampolini, Fol. haematol. **7**, 390. — Mixa, Wien. klin. Rundschau 1901, Nr. 37. — O. Moritz, Petersb. med. Wochenschr. 1906, Nr. 36; Fol. haematol. 1907, S. 627. — Morse, Arch. of pediatr. 1898, S. 330. — Mosler, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **75**. — Mosny et Moutier, Arch. de méd. expérim. 1913, S. 194. — Erich Müller, Jahrb. f. Kinderheilk. **43**. 1896. — *Naegeli*, S. 415. — Nakamura, Dtsch. Zeitschr. f. klin. Chirurg. **132**. 1914. — Nanta et Loubet, Fol. haematol. A. **16**, 75. 1913. — Nicol, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**, 605. 1913. — Nobl, Wien. med. Presse 1892, S. 2010. — Obrastzow, Dtsch. med. Wochenschr. 1890, S. 1150. — Oestreich, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 969 (?). — Ogawa, Fol. haematol. 1906, S. 459. — Ortner, Jahrb. f. Kinderheilk. **32**. 1891. — Oßwald, Schweiz. Korrespbl. 1904, S. 145. — Osterwald, Arch. f. Ophthalmol. **27**, 203. 1881 (Mikulicz). — Palma, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 784. — Paltauf, Lit. S. 416; Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1 (Leukosarkomatosisfrage). — Panton u. Tidy, Fol. haematol. A. **17**, 398. — Pappenheim, Zeitschr. f. klin. Med. **39**. 1900 (Fall 1); Fol. haematol. **4**, 301. — Pappenheim u. Hirschfeld, Fol. haematol. **5**, 347 (Fall 2). — Paterson, Edinburgh med. journ. 1870. — Pawlowsky, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 641. — Pfannkuch, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1732. — Pierret, Fol. haematol. **15**, 320. — Pietrowski, Zeitschr. f. Heilk. 1906. — Pineles, Wien. klin. Wochenschr. 1899, S. 797; Wien. klin. Rundschau 1899, S. 725. — *Pinkus*, S. 416. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 41; 1913, S. 351. — Poensgen, Inaug.-Diss. München 1913. — Polgar, Kongr. Zentralbl. **16**, 570. — Pollak, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 616. — Pollmann, Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 2. — Ponfick, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **56** u. **67**. — Potpeschnigg, Wien. med. Wochenschr. 1907, S. 23. — Pretti, Fol. haematol. **14**, 238. — Reckzeh, Charité-Ann. **29**. — Reim, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 18. — Richter, Zeitschr. f. klin. Med. **27**. — Rivet, Gaz. des hôp. civ. et milit. 28. XI. 1905 (Leukämie?). — Rocaz, Rev. mens. mal. enf. 1902, S. 120. — Roger, ibid. 1885. — Rodler-Zipkin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197**. — Rollestone u. Frankau, Lancet 1914, S. 173. — Rolleston a. Latham, Lancet 14. V. 1898. — Romani, Fol. haematol. 1906, S. 469. — Rosenberger, Americ. journ. 1904. — Rosenblath, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **72**. 1902. — Rosenfeld, Inaug.-Diss. Halle 1891. — Sabel a. Satterlee, Proc. of the New York pathol. soc. 1907. — Sabrazès, Journ. de la méd. franç. 1911. — Salander u. Hoffsten, Jahrb. f. Kinderheilk. **23**. 1885. — Samaja, Kongr. Zentralbl. **14**, 334 (Mikulicz, Taubheit). — Salomon, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 415. — Savory, Lancet 6. II. 1904. — Scatliff, Hobhouse u. Bushnell, Lancet 1907. — Schell, Fol. haematol. **7**, 176 (klinisch für Lues gehalten). — Schippers,

Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 61 (aleukämisch). — Schleip, Atlas, S. 127. — M. B. Schmidt, S. 416. — Schmuziger, Arch. f. Heilk. **17.** 1876. — Schwarz, Wien. med. Wochenschr. 1904, S. 1431. — Scott, Americ. journ. 1903. — Seelig, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54.** 1895. — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 69; 1882, S. 533. — Spitzer, Österr. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1908. — Sternberg, Lit. S. 258; Zeitschr. f. Heilk. **25.** 1904; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1903; Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 1344; 1902, S. 1201; 1908, Nr. 14; Fol. haematol. 1906, S. 651; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**, 1915 (6 Fälle). — Steven, Glasgow med. journ. 1903. — Stevens, Lancet 21. I. 1905. — Stilling, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **80.** — Stirnimann, Jahrb. f. Kinderheilk. 1907. — Strauch, Americ. journ. of dis. of childr. **5**, 43. 1913. — Strauß, Arch. f. Kinderheilk. 1901, S. 30; Charité-Ann. **23.** 1898. — Studer, Schweiz. Korrespbl. 1906, Nr. 4. — Stursberg, Med. Klin. 1912, S. 520. — Suchanek, Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. **47.** — Tailor, Contribut. Will. Pepper lab. of Philadelphia 1900 (56 Fälle). — Tancré, Arch. f. Kinderheilk. **67.** — Taylor, Transact. of the clin. soc. of London **37.** 1904; Liverpool med. journ. 1909. — Theodor, Arch. f. Kinderheilk. **22.** 1897 (45 Fälle). — Thue, Fol. haematol. **13**, 234. — Troje, Berl. klin. Wochenschr. 1892, S. 285. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 866, 1073 u. 1371! — Veeder, Arch. of. pediatr. 1911. — Vehsemeyer, Münch. med. Wochenschr. 1893, S. 564. — Veszpremi, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184.** 1906. — Villinger, Inaug.-Diss. Tübingen 1900. — Virchow, Berl. klin. Wochenschr. 1898, S. 603. — Wadham, Lancet 26. I. 1884. — Wagner, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1603 (als sporadischer Skorbut). — Walz, S. 416. — Wanner (s. S. 456). — Warthin, Transact. of the assoc. of Americ. physic. 1904. — Weber, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174.** 1903. — Weber u. Furth, Edinburgh med. journ. 1905. — Weber u. Wolf, Americ. journ. 1916. — Wechselmann - Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **66.** — Wehrsig, Inaug.-Diss. Halle 1908. — Weil, Sem. méd. 1904, Nr. 8. — Weinberger, Zeitschr. f. Heilk. **28.** 1907. — Weintraud, Berl. klin. Wochenschr. 1895, S. 405. — v. Werdt, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **2.** 1909. — Westphal, Münch. med. Wochenschr. 1890, S. 4; Inaug.-Diss. Greifswald 1888. — Whipham, Clin. journ. 1908. — Whipham a. Leathem, Lancet 11. VIII. 1906. — Williamson, Fol. haematol. 1904, S. 191. — Williamson a. Martin, Brit. med. journ. 10. V. 1901. — Winter, Inaug.-Diss. Freiburg 1913 (aleukämisch); Aplasie des Knochenmarkes). — Wolff, Berl. klin.-therap. Wochenschr. 1904. — Zamfirescu, Romania med. 1904. — Zeitlin, Inaug.-Diss. Zürich 1917. — Zenoni, Beitr. z. pathol. Anat. u. Physiol. **16.** — Zeri, Policlinico 1906. — Zipkin, Wien. klin. Wochenschr. 1903; Berl. klin. Wochenschr. 1903. — Zumpe, Arch. f. Heilk. **19.** 1878.

Das lymphatische Chlorom = lymphat. Chloroleukämie (Naegeli).

(Chlorolymphosarkomatose Paltauf — Chloroleukosarkomatosis Sternberg — Chlorolymphadenose Lehndorff.)

Vgl. die Ausführungen auf S. 400 ff. Wahrscheinlich gehören viele hier erwähnte Beobachtungen zu Chloromyelose.

Das lymphatische Chlorom ist charakterisiert durch generalisierte, besonders am Schädel klinisch frühzeitig in Erscheinung tretende lymphatische parosteale Wucherungen, die bei der Sektion gewöhnlich eine grasgrüne Färbung haben. Außerdem ist aber der gesamte lymphatische Apparat im Sinne einer Lymphadenose affiziert und zeigt grüne Färbung. Das Chlorom bietet noch viel häufiger als die akute Lymphadenose tumorähnliche Wucherungen, die tief in die Muskulatur eindringen, die Nerven infiltrieren und lähmen, zwischen den Foramina intervertebralia in den Rückenmarkskanal hineinwuchern und Paraplegie durch spinale Drucklähmung erzeugen.

Das klinische Bild entspricht völlig der Chloromyelose und zeichnet sich aus durch rasch fortschreitende Kachexie und schwere Anämie. Besonders typisch ist das Auftreten von Schwellungen der Orbitalregion, wodurch Protrusio bulbi, Neuritis optica und Hirnnervenlähmung erzeugt wird. Recht oft sind symmetrische Schwellungen der Temporalgegenden, weniger häufig der Wangenpartien beobachtet. Gewöhnlich handelt es sich auch um multiple Lymphdrüsen- und Milzschwellung; die Leber wird palpabel; die Knochen sind exquisit druckempfindlich.

Hie und da treten Lymphombildungen auf in der Mamma (Huber, Weinberger), in den Augenlidern, in der Chorioidea, in den Speicheldrüsen (Höring), im Darm (mehrfach), in der Haut (Stevens, Rosenblath, Hitschmann, Fabian). Diffuse Infiltrate des Rachens kommen auch hier vor (Sternberg).

Hämorrhagische Diathese und Fieber ist ebenso häufig als bei akuter Lymphämie. Der Urin enthält manchmal Eiweiß, selten Bence-Jonessche Albumose (Weinberger), einmal (Waldstein) war er grün gefärbt.

Das Blutbild entspricht der akuten Lymphämie; nur erscheinen wegen der noch stärkeren Atypie der Wucherung häufig aleukämische, sublymphatische und schwer anämische Stadien.

Die L.-Zahl erreicht indessen auch hier bei manchen Beobachtungen mehrere Hunderttausende und geht gewöhnlich rapid in die Höhe. Fast immer sind große atypische ℒ. und Riederformen vermehrt, gewöhnlich auch bei sublymphämischen Fällen.

Kleinzellig sind die Fälle Krokiewicz, Bramwell 1905, Höring, Körner-Lubarsch, Weinberger II, Beatty, Hickens; mitunter fanden sich im Blut große, in den Geweben aber kleine ℒ. (Dock, Bramwell, Risel, Steven); aleukämisch verliefen die Beobachtungen von Türk, Bramwell, Feer.

Die Diagnose ist manchmal sehr leicht, machmal aber unmöglich, letzteres dann, wenn subperiostale Tumoren im Leben nicht gefunden werden können. Gegenüber akuter Lymphämie besteht weder klinisch noch hämatologisch, noch sonst ein prinzipieller Unterschied.

Verlauf. Das Chlorom hat gewöhnlich einen sehr akuten Verlauf, der in allen Beziehungen der akuten Lymphämie entspricht.

Remission (Heilung??) scheint nur Buschke unter Arsen beobachtet zu haben. Länger lebten die Patienten von Huber (über 1 Jahr), Höring (7 Monate), Schmidt (15 Monate), Dock (1 Jahr).

Fast stets handelt es sich um jugendliche Personen oder Kinder (50% der bisherigen Beobachtung).

Die Sektion ergibt völlig der akuten Lymphadenose entsprechende Verhältnisse, d. h. jene außerordentlich ausgedehnte Affektion des ganzen lymphatischen Apparates und des Knochenmarkes, neben vereinzelten größeren, ungemein tumorähnlichen Knoten. Charakteristisch ist die ausgedehnte parosteale und besonders prävertebrale (Wirbelsäule, Rippen, Schädel) Wucherung und die Grünfärbung.

Interessante Lokalisationen der grünen Tumoren sind Chorioidea, Ovarium, Thyreoidea, Pankreas, Mamma, Harnblase, Urethra, Rippenperiost und Dura mit Vorliebe, Plexus chorioides, Pleura, Perikard, Epikoard, Pia, Haut; mithin auch hierin volle prinzipielle Übereinstimmung mit akuter Lymphadenose!

In einzelnen Fällen (Sternberg, Hitschmann, Waldstein, Johannson und Moritz, Lehmann usw.) fehlt parosteale Wucherung, so daß dann einzig die Grünfärbung als Unterschied gegen Lymphadenose bestehen bleibt. Bei Ward blieb das Knochenmark rot, aber die parostealen Infiltrate waren grün.

Parosteale Infiltrate, aber ungefärbt, trotz des klinischen Bildes des Chloroms, zeigen die Beobachtungen von Feer und Pirquet; teilweise ungefärbt war die Beobachtung von Finsterer; auch ist Beginn wie Mikuliczscher Symptomenkomplex beobachtet (Sattler, Senator).

Histologisch handelt es sich fast immer um Wucherung großer Zellen, aber bemerkenswerterweise ist trotz großzelligen Blutbefunden auch hier wieder mehrfach *Dominieren* kleiner ℒ. oder Mischung beider Formen (Risel) konstatiert worden.

In manchen Beobachtungen ist Hyperplasie der Milzfollikel und verwischte Struktur der Lymphdrüsen erwähnt, in anderen wird die Intaktheit der Lymphdrüsenfollikel und der Gegensatz zwischen den kleinen Zellen der Malpighischen Körper und den großen

Zellen im Pulpagewebe scharf betont. In diesen letzteren Fällen könnte es sich entweder um myeloische Chlorome oder um vorzugsweise (oder ausschließlich?) adventitielle lymphatische Wucherungen handeln, so bei Fabian I. Die Leberveränderung entspricht aber hier vollkommen der Lymphadenose, und dies ist beweisend (Lit. s. S. 414).

Plasmazellenleukämie.

In sehr seltenen Fällen kommen Systemaffektionen der blutbildenden Organe vor, die zunächst als lymphatische Wucherungen imponieren, bei genauerer Untersuchung aber aus Plasmazellen bestehen. Diese Erkrankungen sind eng mit der Lymphadenose verwandt, weil eben eine generalisierte Erkrankung (Knochenmark, Milz, Lymphknoten usw.) vorliegt; auch sind sie genetisch aus $\mathfrak{L}$. abzuleiten. Zudem sind diese Mutterzellen auch stets vermehrt gleichzeitig vorhanden.

Die Beobachtung von Gluzinski und Reichenstein ergab einen exquisit chronischen Verlauf mit Arsenremission, Auftreten von Rippentumoren und Spontanfrakturen (Myelome), 2 Albumosen im Urin, fortschreitende Kachexie und zuletzt Gingivitis und hämorrhagische Diathese. Der Blutbefund zeigte schwerste Anämie, zuerst sublymphämisches, dann lymphämisches Bild (39 400 L., davon 91% $\mathfrak{L}$., darunter viele Plasmazellen).

Die Sektion ergab diffuse Knochenmarksaffektion aus Plasmazellen, so daß die Myelome nur lokal gesteigerte Prozesse darstellen; Milz, Lymphdrüsen usw. waren wie bei Leukämie erkrankt.

Interessant sind 2 Beobachtungen von Ghon und Roman: Fall 1 aleukämische plasmazelluläre Lymphadenose, allgemeine Hyperplasie der Lymphknoten, Leber, Milz, jedoch Blut nur 13 500 L., keine $\mathfrak{L}$.-Vermehrung und nur 2% Plasmazellen, aber 50% im Knochenmark, dabei war die Plasmazellenwucherung adventitiell (aus Pulpasträngen und Adventitia, nicht in den Follikeln).

Der 2. Fall bot ganz das Bild einer akuten Lymphadenose mit hämorrhagischer Diathese, Gangrän der Mundhöhle, Anämie, L. 5600—6200 mit ca. 15% Plasmazellen, deren Zahl bei Mamrot 5% auf 19 400 L. betrug.

Von Entzündung und Proliferation des Bindegewebes war keine Rede, so daß auch Ghon diese Affektionen zu den Systemaffektionen einreiht.

Der 2. Fall von Ghon wurde zuerst für eine lokale Affektion gehalten und erwies sich erst bei der Sektion als Systemaffektion; ähnlich ging es mit dem Plasmazellenmyelom der Haut bei Kreibich, bei dem Knochentumoren mit Einwucherung der Zellen in Muskulatur und Haut sowie tumorartige Infiltration im Rachen und allgemeine Lymphknotenvergrößerung, also auch eine Systemerkrankung, nachgewiesen werden konnte.

Die Fälle von Foà und Aschoff zeigten nur wenig Plasmazellen im Blute. Die Beobachtungen von Foà und Micheli werden von Schridde nach Einsicht der Präparate als Myeloblastenleukämien erklärt.

In einer eigenen Beobachtung sonst typischer $\mathfrak{L}$.-Leukämie zählte ich ca. 5% typischer Plasmazellen und traf histologisch viele Plasmazellen in den Organen, speziell in den hier vorhandenen Keimzentren.

Lokalisierte Plasmozytome sind häufiger; nicht selten sind in der Literatur Plasmazellenmyelome (s. Myelom).

Literatur über Plasmazellenleukämie.

Aschoff, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 337. — Elschnig, Med. Klin. 1914, S. 614. — Foà, Fol. haematol. 1904, S. 166. — Ghon u. Roman, Fol. haematol. A. **15**, 72. 1913; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912. — Gluzinski u. Reichenstein, Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 336; Poln. Arch. d. biol. u. med. Wiss. **3**. 1907. — Hertz u. Mamrot, Fol. haematol. A. **16**, 227. 1913. — Hoffmann, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35**. 1904; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **68**. 1904. — Kreibich, Fol. haematol. **18**, 94. 1914 (Plasmazellenmyelom der Haut usw.). — Maresch u. Vogt, Pathol.-Tagung 1909. — Micheli, Fol. haematol. 1904, S. 440. — Steinhaus, Soc. anat. et pathol. 1912. — Vogt, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **10**. 1912.

Histiogenese und Wesen der Lymphadenose.

Aus den vorstehenden eingehend geschilderten histologischen Befunden ergibt sich mit aller Gewißheit die Tatsache, daß Lymphadenosen aus einer krankhaften Hyperplasie der lymphatischen Organe entstehen. Lymphknoten, Milz, Knochenmark sind in jedem Falle ergriffen und ihre Struktur ist aufs schwerste verändert.

Einzig bei gewissen perakuten Erkrankungen läßt sich die Struktur der Lymphknoten mitunter noch leidlich erkennen; erhebliche Veränderungen sind aber auch schon da.

Es erkranken aber auch Thymus, Tonsillen, Darmfollikel, ferner alle die kleinen im ganzen Körper zerstreuten Lymphome. Alles lymphatische Gewebe kommt in Hyperplasie und unzweifelhaft auch in abnorme gesteigerte Funktion. Außer der Hyperplasie der präexistenten Lymphome entstehen auch ausgedehnte perivaskuläre *L*.-Lager aus adventitiellen Mesenchymzellen. Diese adventitielle Bildung scheint sogar gelegentlich zu dominieren.

Mithin liegt eine Systemerkrankung des lymphatischen Gewebes, des präformierten und des lymphozytopotenten, vor.

Diese Affektion setzt von vornherein generalisiert ein. Freilich sind weder im Anfang, noch im späteren Verlauf die Lokalveränderungen gleichstark, und die adventitiellen Bildungen treten sicher erst später auf, wie besonders das Studium der Leber ergibt. So können klinisch anfänglich nur lokalisierte Lymphknoten ergriffen sein. Prinzipiell ist das aber gleichgültig, denn selbst bei den foudroyantesten Erkrankungen, sogar den alymphämischen, sind histologisch doch alle Organe affiziert. Isoliertes Befallensein des Knochenmarkes[1]) oder der Lymphknoten gibt es nicht. Ob nun die Lymphdrüsen klein und groß sind, das bedeutet prinzipiell nichts; denn selbst die allerkleinsten trifft man aufs schwerste verändert (Naegeli). Sekundäre Momente bestimmen die Größe der Wucherung an verschiedenen Orten. Mithin gibt es rein myelogene Lymphämien nicht, weder großzellige noch kleinzellige; auch ist die Ansicht unhaltbar, daß das Knochenmark diffus erkrankt sein müsse, damit es zu leukämischem Blutbilde komme, da wir ja ein solches auch bei knötchenförmigen Lymphomen der Medulla ossium oft genug treffen.

Manche Autoren glauben, daß die Größe der Schwellungen abhängig sei von der Stärke der Zellausfuhr. Meiner Ansicht nach sind aber gewisse an abnormen Orten, z. B. in den Schleimhäuten, entstandene (heterotopische) Lymphome nicht deshalb so groß, weil die Zellausfuhr fehlt (Türk), sondern weil wegen atypischer Wucherung der normale Anschluß an die Abfuhrwege ungünstig geworden ist.

In der Tat sind nun die lymphatischen Wucherungen in hohem Grade atypisch. Einmal wird die normale Architektonik vollkommen verwischt, sodann erstrecken sich die Wucherungen oft weit über die normalen Grenzen hinaus ins Bindegewebe, in die Muskulatur. Endlich sind die gebildeten Zellen, wie auf S. 408 eingehend geschildert ist, zum Teil entschieden pathologisch. Daher kommt es auch, daß manche Autoren in den Zellen der *L*.-Leukämie gar keine echten *L*. sehen wollen.

So erklärt sie Aubertin als Embryonalzellen, Banti für pathologische *L*., nicht den Follikeln entstammend; andere Autoren halten sie für Monoz. (Veszpremi, früher auch Sternberg). Davon ist natürlich gar keine Rede.

Nach der Zellanalyse sind alles *L*., freilich vielfach abnorme. Die eingehende histologische und histiogenetische Untersuchung muß in dieser Frage jeden Zweifel bannen. Die abnorm breitrandigen und gelapptkernigen (Riederzellen), stets pathologischen Formen stehen freilich von normalen *L*. weit ab; aber sie sind durch alle Übergänge im Blute und in den Geweben mit ihnen verbunden, und gewöhnlich sind ja auch normale *L*. reichlich da. Der häufige Wechsel in dem Auftreten all dieser *L*.-Abkömmlinge zeugt endlich ganz gewichtig für die Zusammengehörigkeit aller Formen.

---

[1]) Die dafür zitierten Fälle von Walz, Pappenheim u. Dennig sind keine isolierte Knochenmarksaffektionen. Bei Walz besteht eine sehr ausgedehnte, erhebliche Lymphknotenaffektion, außerdem lymphatische Wucherung in Leber, Niere usw. Histologisch ist die Struktur der Lymphknoten verwischt. Über die histologische Struktur der Lymphknoten und Milz fehlen bei Pappenheim u. Dennig die in dieser Frage unerläßlichen Angaben.

Atypische Leukämien und scheinbare Übergänge zwischen den Leukämienarten und von Blutkrankheiten in Leukämie.

Diese angeblichen Übergänge hatten in die Lehre der Leukämie lange Zeit eine geradezu schauerliche Verwirrung und Unklarheit gebracht. Heute aber ist durch die histologische Forschung und die Anerkennung der Myeloblasten als ungranulierte myeloische Zellen vollkommene Klarheit entstanden und kann kein einziger Fall der Literatur als wirklicher Übergang angesprochen werden.

Selbst Pappenheim hat (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **15**) „die auffällige Eigentümlichkeit der Leukämien, sich streng im Sinne des Dualismus zu differenzieren", zugegeben und erklärt, daß scheinbare Übergangsfälle und Mischformen eine zwanglosere Erklärung zulassen.

1. *Übergang von myeloischer in lymphatische Leukämie* ist früher vielfach behauptet worden. Wir sehen in diesem scheinbaren Wechsel lediglich das stärkere Hervortreten der Myeloblasten, wie ich zuerst 1900 betont habe, und wir sind in der Lage, diese Ansicht durch histologische Studien mit jeder Sicherheit zu stützen.

Hierher gehören viele akute und Chloroleukämien, ferner temporäre Stadien der chronischen Myelose; so die Beobachtungen von Van der Wey, Naegeli, Browning, Fowler, Hirschfeld, Moritz, Plehn, Simon, Malland, Lossen und Morawitz, Wilkinson, Türk, Schupfer(?), Flesch, Klieneberger, Rist et Béclère.

In einer Beobachtung von Decastello war eine typische chronische Myelose $1\,^1/_2$ Jahre ohne Blutkontrolle bestrahlt worden. Die L. sanken schließlich auf 400, die Plättchen verschwanden, das Blut enthielt fast nur noch typische ℒ., myeloisches Gewebe war fast überall zerstört, im Knochenmark ℒ. und Myeloblasten, in dem Lymphknoten ℒ.-Hyperplasie. Diese letztere soll keine bloß kompensatorische sein, weil im Blut Zwischenformen zwischen ℒ. und kleinen Myeloblasten vorgekommen seien (0,1%!!).

Dieser Fall bilde eine gewisse Verlegenheit für den Dualismus. Meines Erachtens beweisen solche Zwischenformen — man denke, eine Zelle auf 1000! — gar nichts; sie sind Scheinprodukte des Ausstrichpräparates (Quetschungen). Daß Decastello sie auch für Milz und Lymphknoten angibt, entbehrt jeder Beweiskraft, weil er selbst die Kernfärbung der Schnitte als ungenügend bezeichnet.

Solche Gegenreaktionen eines Systems gegen das andere (lymphatische Wucherung bei Myelose) sind uns sehr bekannt und gerade für zu starke Röntgentherapie. Jedenfalls kann man nicht derartige spärliche Zellen, ihre Existenz einmal angenommen, aber nicht zugegeben, gegen die klaren Beweise des histologischen Dualismus der Gewebswucherungen ausspielen.

Ähnliches gilt für die Fälle von Citron, die ungenügend untersucht sind, und von denen einer unter übertriebener Benzoltherapie tödlich endigte.

Solche Übergänge der Leukämien untereinander wurden früher fast allgemein angenommen, so noch von Hirschfeld (Fol. haematol. **4**, 202. 1907), der, darauf gestützt, „eine einheitliche Genese" der akuten Leukämie behauptet und dieses Moment „als gänzlich unvereinbar mit der dualistischen Lehre" bezeichnet hatte. Er fand dieses Verhalten denn auch als „ganz natürlich".

Heute aber ist klargestellt, daß es zwei verschiedene akute Leukämien und niemals Übergänge einer Leukämie in die andere gibt, und *angesichts der eindeutigen histologischen Befunde vertritt heute niemand mehr diesen noch vor kurzer Zeit so oft behaupteten Übergang.*

Etwas anderes ist es, wenn man heute neuerdings die Frage einer *Mischleukämie* erörtert, hauptsächlich seit dem auffälligen Befunde von Herz. In dieser Beobachtung liegt eine Lymphadenose vor mit viel großen und viel kleinen ℒ. Eos. und Ma. fehlen im Blute; aber vor dem Tode hatten die Myelozyten nicht wie bei anderen Lymphadenosen abgenommen, sondern waren von 4,8% bei 51 000 L. auf 15,9% bei 110 000 L. gestiegen. Mithin erscheint eine Reizungsmyelozytose wenig wahrscheinlich. Die Sektion ergab nun in Lymphknoten diffuse Wucherung kleiner ℒ., im Knochenmark „scharf abgegrenzte follikelartige ℒ.-Haufen", während das myeloische Gewebe vorwiegend Myelozyten und in geringer Zahl Myeloblasten enthielt. Dieser Befund beweist die Lymphadenose. Gegen alle bisherige Erfahrung war nun aber die Pulpa der kleinen Milz nicht lymphatisch, sondern myeloisch, und die Malpighischen Follikel erschienen atrophisch. Mithin lag in gewissem Sinne eine lymphatische + (in der Milz) myeloische Wucherung vor.

Sehr wichtig und prinzipiell ist zunächst die Feststellung von Herz, daß auch bei dieser gemischten Leukämie kein Übergang zwischen den beiden Gewebswucherungen besteht, und daß der histologische Gegensatz vollkommen klar ausgeprägt ist in Milz wie im Knochenmark.

Für diese abnorme myeloische Pulpa (ähnlich im Fall Mattirolo, S. 356) nahm ich (2. Aufl.) eine *vikariierende myeloische Gegenreaktion* an, geschaffen durch die sehr schwere Anämie mit Blutungen (s. myeloische Metaplasien der Milz, S. 200). Es ist hier der Grad der vikariierenden Wucherung des zweiten Systems noch stärker als die sonst nur bescheidene myeloische Hyperplasie bei Lymphadenosen (S. 412 u. 413) oder die ebenfalls bescheidenen lymphatischen Wucherungen bei Myelosen.

Diese Milzmetaplasie ist also keine leukämische; freilich ist ein Entscheid über die Natur der Hyperplasien, ob leukämisch oder nicht, zurzeit nicht möglich, und selbst die Stärke und Ausdehnung solcher Metaplasien (s. S. 350ff.) gibt keinen sicheren Maßstab.

Diese meine Erklärung ist später für eine Reihe ähnlich liegender Beobachtungen (Beltz, Löwenstein, Gorjaew, s. auch Decastello, S. 414, Nanta, Eschbach und Bauer) allgemein angenommen worden und regelmäßig ist die Milz der Ort, wo das verdrängte myeloische Gewebe am meisten sich halten oder sogar noch sich entwickeln kann.

Ganz eigenartig ist die Beobachtung von Herxheimer: akute Lymphoblastenleukämie, kurz vor dem Tode aber massenhafte Myeloblasten und noch eigentümlicher ein 2. Fall: primäre Lymphadenose, aber sekundäre, wohl kompensatorische Myeloblastose, diese im Mediastinum aggressiv wuchernd. Wegen des Mangels jeglicher Zwischenformen weist Herxheimer die Wucherung einer einzigen Stammzelle zurück und erklärt er auch diesen Fall als Beweis der Richtigkeit der dualistischen Lehre, die „am besten fundiert“ sei.

2. *Übergang von anscheinend lymphatischer in myeloische Leukämie.* Fall Warburg, S. 387. Mehrfach beobachtete Erich Meyer den Übergang von Myeloblastenleukämie in chronische Myelose unter dem Einfluß der Röntgentherapie. Auch ich sah einmal unter Arsen wieder den Rückgang der schon sehr zahlreich gewordenen Myeloblasten.

3. *Übergang von aleukämischer Lymphadenose in leukämische Lymphadenose,* nach alter Nomenklatur von echter Pseudoleukämie in Leukämie. Dies ist außerordentlich häufig bei allen akuten Lymphämien, selten bei chronischen. Es handelt sich darum, daß trotz ausgedehnter lymphatischer Wucherung zunächst ein Übertritt der Zellen ins Blut fast ganz (sublymphämisches) oder völlig (alymphämisches Blutbild) gefehlt hat. Die hier zuerst vorliegenden aleukämischen Lymphadenosen sind vollkommen wesensgleich mit der späteren Lymphämie.

Selten lag zuerst ein großer Milztumor vor (z. B. Zypkin, Wien. klin. Wochenschr. 1903; Frizzoni, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1903). Die Bezeichnung, es hätte alsdann eine Anaemia splenica sich in lymphatische Leukämie verwandelt, ist aber inkorrekt; denn es besteht von vornherein generalisierte Affektion des lymphatischen Apparates, so daß es belanglos ist, ob dabei die Milz groß, mittelgroß oder klein gefunden wird, oder ob die Lymphdrüsen groß (Askanazy) oder klein sind.

4. *Übergang von aleukämischer Myelose in leukämische Myelose,* nach alter Nomenklatur von myeloischer Pseudoleukämie in myeloische Leukämie. Das ist die vollständige Analogie zu 3, also nur ein Wechsel des Blutbildes bei derselben Krankheit (s. S. 378, 380).

Die Diagnose einer aleukämischen oder subleukämischen Myelose ist aber oft schwer und selbst unmöglich, weil es viele Zustände mit reichlich Myelozyten im Blut gibt, als rein biologische Reaktionen ohne Leukämie, selbst bei großer Milz.

5. *Übergang von perniziöser Anämie in lymphatische Leukämie.* Dies kommt nie vor, sondern es verlaufen viele ihrem Wesen nach unzweifelhafte Leukämien zuerst unter dem Bilde einer schweren Anämie und werden dann plötzlich manifest.

Hierher Litten 1877, Gerhardt, Körmöczi, Dennig, Geißler-Japha (Jahrb. f. Kinderheilk. 52. 1900), Waldstein, Gottlieb, Immermann, Heuck (?), Leyden-Israel-G. Lazarus, Potpeschnigg, Hirschfeld.

Heute stößt man sich nicht mehr an der schweren Anämie und faßt die ganze Affektion als akute Leukämie auf, zumal das Blutbild der perniziösen

Anämie nie voll erreicht wird. Selten ist chronisches aleukämisches Vorstadium und folgende chronische Lymphämie (Askanazy, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**. 1900).

6. *Bei Mikuliczscher Krankheit* (symmetrische chronische Schwellung der Speicheldrüsen) ist der nur scheinbare *Übergang von aleukämischer zu leukämischer Lymphadenose* oft beobachtet (s. S. 407).

7. Die *Mycosis fungoides* wird mehrfach mit späterer Leukämie in Beziehung gebracht, jedoch zu Unrecht, denn es liegt eine Granulombildung vor.

Literatur der sog. atyp. Leukämien und der Übergang von Blutkrankheiten in Leukämie.

Browning, Lancet 1905. — Citron, Fol. haematol. A. **20**, 1. 1915. — Decastello, S. 414. — Dennig, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 140. — Flesch, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 16. — Fowler, Fol. haematol. 1904, S. 105. — Gerhardt, Kongr. f. inn. Med. 1897, S. 382. — Gottlieb, Wien. med. Blätter 1886. — Herxheimer, Ziegl. Zentralbl. 1913, S. 897. — Heuck, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **78**. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 32; Fol. haematol. **12**, 252 (Zentralbl. (gegen Übergang perniziöser Anämie in Leukämie). — Immermann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **13**. — Körmöczi, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 15. — Leyden - Israel-G. Lazarus, Berl. klin. Wochenschr. 1890, S. 231. — G. Lazarus, Inaug.-Diss. Berlin 1890. — Litten, Berl. klin. Wochenschr. 1877, S. 257. — Lossen u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**. — Malland, Lancet 25. II. 1905. — Moritz, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 5. — Naegeli, Dtsch. med. Wochenschr. 1900. — Pappenheim, Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1006, V. B. S. 76. — Potpeschnigg, Wien. med. Wochenschr. 1907, S. 23. — Schupfer, Fol. haematol. 1904, S. 571. — Simon, Americ. journ. 1903. — Strauß u. Rohnstein, S. 295. — Türk, Wien. med. Wochenschr. 1904, S. 1430; Kongr. f. inn. Med. 1906. — Van der Wey, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **57**. — Weber, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **174**. — Wilkinson, Lancet 1903.

Histogenese und Wesen der Leukämien.

Die eingehende Schilderung der histologischen Befunde hat uns gezeigt, daß bei den Myelosen eine Systemaffektion des myeloischen und myelopotenten Zellapparates, bei den Lymphadenosen eine solche des lymphatischen und lymphozytopotenten Gewebes eintritt. Die Hyperplasie und Hyperfunktion dieser Zellstaaten findet sich aber nun nicht allein bei leukämischen Erkrankungen. *Für die Auffassung der Myelosen ist es von allergrößter Wichtigkeit, daß die gleiche myeloische Milz, die gleichen Myelozytenformationen im adventitiellen Gewebe an allen nur möglichen Orten auch beim normalen Embryo und bei der heilbaren Anaemia pseudoleucaemica infantum nachgewiesen werden, und dabei in einem so hohen Grade, daß niemand einen Unterschied gegenüber leukämischen Veränderungen feststellen könnte.* Aber auch bei Anämien und Infektionskrankheiten finden sich prinzipiell die gleichen Organbefunde. Es kann daher die Ansicht, die myeloische Leukämie sei ein maligner Tumor (Banti, Ribbert), der auf dem Blutwege metastasiere, nicht einen einzigen Augenblick ernstlich in Frage kommen. Aber ebensowenig darf man annehmen, daß die myeloischen Bildungen Ablagerungen aus dem Blute, „Kolonisationen", „Innidationen" (Helly, K. Ziegler) darstellen. Damit verträgt sich die Regelmäßigkeit in der Anordnung der myeloischen Formationen nicht; besonders aber widerspricht entscheidend der Umstand, daß Metaplasie bei vielen Anämien recht ausgedehnt getroffen wird, ohne daß jemals im Blute Myelozyten beobachtet worden wären. Zudem ist eine derartige dauernde Ansiedelung von Körperzellen in den Geweben ohne jede Analogie in der Pathologie. *Die myeloischen Bildungen entstehen autochthon* und können daher nur von Mesenchymzellen abgeleitet werden, wie der gleiche Prozeß beim Embryo vor sich geht.

Eine Umwandlung von $\mathfrak{L}$. in Myelozyten ist ausgeschlossen; denn derartige Metaplasien reifer, nach einer bestimmten Richtung differenzierter Zellen kommen nach allgemein biologischen Gesetzen nicht vor und können im strömenden Blute tatsächlich nie gefunden werden.

In ganz analoger Weise besteht die Lymphadenose in einer Hyperplasie des ganzen präexistenten lymphatischen Gewebes. Dazu tritt eine Neubildung aus winzigen Spuren lymphatischen Gewebes und aus Mesenchymzellen in der Umgebung der Gefäße. Auch hier liegt nichts prinzipiell Fremdartiges vor; denn solche Hyperplasien und Neogenien finden sich auch bei anderen Zuständen, z. B. bei Status lymphaticus und hochgradigen lymphatischen Reaktionen. Es fällt daher für beide Leukämien gelegentlich *nicht leicht*, eine *klare Grenze zwischen leukämischer und nichtleukämischer Wucherung zu ziehen.* Diese Tatsache erscheint mir von grundlegender Bedeutung. Sie ist der Ausgangspunkt für meine eigenen später entwickelten Auffassungen über das Entstehen leukämischer Zustände.

Zunächst aber möchte ich darauf hinweisen, daß die beiden Hyperplasien gegeneinander einen *ausgesprochenen Gegensatz* zeigen. Wenn myeloisches Gewebe in einem Organ, beispielsweise in der Milz, in Wucherung kommt, so wird allmählich das lymphatische präexistente Gewebe erdrückt und vernichtet. *Nie* kommt es, wie man sich das früher vorgestellt hat, zu einer *Umwandlung der Zellen des einen Systems in diejenigen des anderen*, sondern *jede Hyperplasie wächst aus sich selbst heraus.* Mehrfach habe ich in den histologischen Befunden darauf hingewiesen, daß gelegentlich das verdrängte Gewebe an anderer Stelle kompensatorisch Neubildungen einleitet, und in diese Kategorie zählen wir die Mischleukämien.

Früher hatte besonders Pappenheim eine intraparenchymatische Zellmetaplasie, also eine Umwandlung von $\mathfrak{L}$. in Myelozyten und eine Entdifferenzierung der Myelozyten in $\mathfrak{L}$. angenommen, aber schließlich alle diese Hypothesen unter der Wucht des dagegen zeugenden Beweismateriales fallen lassen müssen, weil eben der ausgesprochene Gegensatz der beiden Gewebsarten solche Vorstellungen ausschließt. Pappenheim hat daher später selbst als eine „nicht wegzuleugnende Tatsache" zugegeben, daß die Leukämien in streng gesetzmäßiger Weise sich nach den Auffassungen des Dualismus der zwei Gewebssysteme entwickeln. Später nahm Pappenheim an, daß *dieselbe* Stammzelle, der Großlymphozyt oder Lymphoidozyt, je nach der Art des Reizes entweder lymphatisches Gewebe (Lymphozytoplastik) oder myeloisches (Lymphometaplastik) ausbilden könne. Abgesehen davon, daß in der ganzen Pathologie niemals eine differenzierte postembryonale Zelle der Ursprung zweier und noch dazu so hochgradig verschiedener Gewebe ist, zwingt uns die eingehende Histologie und die Embryologie, diese Anschauung als unhaltbar zu erklären. So erklärt auch Klein, daß es eine Stammzellenleukämie nicht gibt, und alle früheren Versuche, die akute Leukämie als eine einzige Art mit Wucherung der Stammzellen hinzustellen, sind durch die Histologie widerlegt worden, ebenso wie alle Übergänge zwischen lymphatischen und myeloischen Leukämien, die so lange Zeit von Hirschfeld und Pappenheim (noch 1907) „als gänzlich unvereinbar mit der dualistischen Lehre" (Fol. haematol. **4**, 208) hingestellt worden sind.

In der interessanten Beobachtung von de Lange und van Goor wurden trotz rapider Wucherung *nur* kleine $\mathfrak{L}$. gefunden, nie größere. Die Autoren betonen, wie sehr dies der Annahme von einer gemeinschaftlichen Stammform widerspricht.

Aus der Wucherung einer Zelle, ja aus dem gleichen Organ, dem Knochenmark, hatte seinerzeit auch Neumann die Leukämien abgeleitet. Allein auch diese Auffassung wurde haltlos, als die eingehende Histologie die generalisierte Systemaffektion bewies und die mitunter höchst geringen, ja gelegentlich völlig fehlenden Knochenmarksveränderungen aufdeckte (s. S. 389, 394, 412).

Auch Grawitz hat die Entstehung aller Leukämien auf das Knochenmark zurückgeführt. Bei der kleinzelligen lymphatischen Leukämie sollte die unreifste normale Knochenmarkszelle, bei der großzelligen lymphatischen eine intermediäre, bei der myeloischen die am weitesten entwickelte in pathologische Wucherung gelangen. Diese Auffassung ist durch die eingehende Histologie, namentlich durch die Fest-

stellung des Gegensatzes zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe haltlos geworden.

Hirschfeld hat 1908 angenommen, daß bei lymphatischer Leukämie „die Reifung der großen, schmalleibigen *L.* zu granulierten Elementen einfach aufhöre". Es zeigt aber die Histologie geschlossene myeloische und lymphatische Bezirke oft nebeneinander, so daß diese Reifung eben doch nicht aufhört.

Die Tumorauffassung der Leukämien.

Eine Reihe von Autoren (Benda, Babes, Banti, Ribbert, Schneiter) sehen in den Lymphadenosen *maligne Tumoren*, in den Leukämiezellen daher direkt Tumorzellen; Sternberg dagegen will nur die großzelligen Lymphadenosen als *Leukosarkomatosis* von den rein hyperplastischen, kleinzelligen abtrennen.

Banti hebt für den Tumorcharakter der Lymphadenosen hervor:

1. Eine abnorme, von den Marksträngen ausgehende Wucherung erdrücke die Keimzentren, infiltriere alles Gewebe, Kapsel und Umgebung; ähnlich werde das Periost affiziert.
2. Viele Gefäße würden bis ans Endothel von den *L.* durchsetzt; es komme zu Gefäßeinbrüchen und hämatogenen Metastasen; denn die Knötchen in Leber, in serösen Häuten und Herzmuskel entständen nicht aus präformierten Gebilden.
3. Zuweilen komme lymphatische Leukämie als Symptom auch bei regionärem Sarkom vor, z. B. bei Thymussarkom.

Diese Folgerungen müssen zurückgewiesen werden. Zunächst wäre es doch gewiß merkwürdig, daß eine Krankheit, die 8—10 und mehr Jahre dauern kann, die dabei vor allem so eminent generalisiert ist, ein maligner Tumor sein sollte.

Wenn man z. B. in eigener Beobachtung einer Lymphadenose die Organe eines Mannes untersucht, der nach 8 Jahren klinisch festgestellter Leukämie aus voller Arbeitsfähigkeit einer kruppösen Pneumonie erliegt, und findet in jedem Organ die hochgradigsten „Tumorinfiltrate", dann wäre das gewiß eine höchst gutartige maligne Geschwulst.

Daß *tumorartiges Wachstum*, vor allem mikroskopisch, vorkommt, habe ich vielfach erwähnt. Kapselinfiltrate, extrakapsuläre Lymphome, Eindringen zwischen Muskelbündel (Pinkus, Neumann) ist beobachtet. Aber das ist immerhin noch kein Tumor. Niemals gehen die Muskelbündel anders als etwa durch Kompression zugrunde, nie werden sie direkt durchwachsen. Niemals sind die so hochgradig umscheideten Gallengänge zerstört, trotzdem die Affektion jahrelang dauert. Nie leidet die Funktion der Niere, trotz enormer diffuser Infiltration.

Besonders wichtig erscheinen mir auch die Feststellungen von Pinkus, daß selbst in scheinbar intakter Haut überall Zellzüge von lymphatischen Wucherungen sich zwischen die Muskelfasern hineindrängen. Gerade die enorme Ausdehnung solcher Veränderungen spricht gewichtig gegen Tumornatur.

Ferner ist die perivaskuläre Genese der Lymphome leicht zu erkennen. Mantelförmig sind die Gefäße umscheidet. Nur so ist es zu erklären, daß überall autochthone Lymphome auftreten.

Wäre es nicht ein Wunder, daß jedes Interstitium zwischen den Acini ohne die geringste Ausnahme „maligne" Formationen enthielte? Hämatogene Metastasen müßten ja viel regelloser auftreten. Und warum beeinträchtigen diese in jedem Interstitium sitzenden, jahrelang bleibenden Tumoren die Funktion der Leber nicht? Gibt es in der Pathologie der malignen Tumoren etwas Ähnliches?

Hämatogene Metastasen sind schon deshalb undenkbar, weil selbst bei aleukämischen Blutbefunden die Leberveränderung ganz dieselbe ist. Wohl aber kennen wir dieselben Leberlymphome bei Infektionskrankheiten, besonders beim Typhus, und die gleiche adventitielle Lymphopoese ist uns z. B. bei Entzündungen geläufig (Lues, käsige Pneumonie).

Die behaupteten Gefäßeinbrüche sind weiter auch nichts als Gefäßwandinfiltrate, die uns freilich wohlbekannt sind. Daß schließlich auch das Endothel durch Kompression zugrunde geht, ist nicht unbegreiflich, und daß jetzt die

Wucherung sich auch in den eröffneten Gefäßen weiter fortpflanzt, erscheint natürlich und an sich allein noch nicht für Tumor beweisend.

Die Annahme eines regionären Sarkoms mit Leukämie ist ganz unhaltbar; denn neben dem makroskopischen Thymussarkom z. B. sind alle lymphatischen Organe leukämisch affiziert; Infiltrate von tumorartigem Wachstum kommen makroskopisch beim gleichen Falle vor oder sind doch mikroskopisch an vielen Stellen vorhanden.

So verführerisch die Auffassung als eines malignen Tumors in einem speziellen Falle sein kann, z. B. bei „Thymussarkom" wegen Einwucherung ins Perikard, Myokard, Zwerchfell, so gewichtig spricht eben die eingehende histologische Untersuchung des Falles gegen diese Annahme. *Es gibt keine lokalisierten Tumoren mit Leukämie, keine Sarkoleukämien, es gibt nur generalisierte leukämische Affektionen*, die stellenweise stärker aggressiv auftreten, und diese Infiltrationen sind bei allen, selbst ganz chronischen, Lymphadenosen bei sorgfältigem Suchen nicht selten. *Es gibt daher keine symptomatische Leukämie!*

In anderer Weise hat Sternberg versucht, wenigstens die Lymphadenosen mit großzelliger Wucherung als Tumoren mit malignem Verhalten von den rein hyperplastischen kleinzelligen Lymphämien abzugrenzen und als *Leukosarkomatosen* als etwas Besonderes, als „atypische Wucherung" des lymphatischen Apparates, sehr nahestehend der Kundratschen Lymphosarkomatose, zu betrachten. Paltauf hat sich dieser Auffassung angeschlossen, dagegen ist sie in der Folgezeit allgemein (Herz, Domarus, Herxheimer, Fränkel, v. Müllern, Fabian, Naegeli, Pappenheim) abgelehnt worden.

Ich gebe gerne zu, daß gewöhnlich die makrolymphozytären Formen erheblich, namentlich auch durch stärker infiltratives Wachstum, abweichen und einen biologisch abweichenden, unzweifelhaft maligneren Typus der Wucherung darstellen.

Gegen die schärfere Trennung, wie sie Sternberg durchführen will, sprechen indessen folgende Argumente:

1. Auch die kleinzellige, eminent chronische, besonders aber die akute kleinzellige Lymphadenose zeigt bald da, bald dort infiltratives, tumorartiges Wachstum, das die Lymphdrüsenkapsel bedeutend überschreiten und in die Muskulatur eindringen kann, so schon in dem Fall von Neumann (Arch. f. Heilk. **13**. 1872), dann in den Hautbefunden von Pinkus, ferner bei Türk, Strauß-Virchow, v. Domarus, Ogata, Graetz, v. Müllern, de Lange und van Goor, endlich in eigenen Beobachtungen. M. B. Schmidt hebt ausdrücklich hervor, es müsse das makroskopische Bild maßgebend sein. Histologisch nämlich finde sich „überaus häufig", daß die Hyperplasie bei Leukämie auf die Umgebung übergreife, so von Lymphdrüsen auf das Fettgewebe, von Tonsillen auf die Muskulatur. Dabei kann von Lymphosarkom keine Rede sein, weil alle Organe leukämisch affiziert sind (Systemaffektion) und das maligne Wachstum nicht nur an einer Stelle, sondern vielfach ausgeprägt ist.

2. Es gibt makrolymphozytäre, rein hyperplastische Lymphämien, so die Fälle Studer II, eine Beobachtung von Pappenheim, Meyer-Heineke (Fall 3), Graetz, Luksch-Pietrowski, O. Moritz, eigene Beobachtung. Sternberg selbst hat solche Beobachtungen gemacht und denkt hier an die Möglichkeit, daß der Prozeß erst in Entwicklung sich befinde. Der Fall Studer war aber sehr chronisch.

3. Jede kleinzellige (chronische) $\mathcal{L}$.-Leukämie enthält auch Makrolymphozyten (Türk, Pappenheim, Naegeli), mitunter ohne ersichtbare Ursache sogar zahlreich (eigene Beobachtung), aber sehr wechselnd.

Es können mikrolymphozytäre Formen großzellig (Luksch, Flesch) und großzellige kleinzellig werden (mehrere eigene Beobachtungen, Mac Crae, Graetz, Dennig, Lustgarten, Seelig), letzteres wohl unter dem Einfluß der Sepsis, womit aber überzeugend die enge Verwandtschaft und die nur biologische Differenz zum Ausdruck kommt.

Sehr viele großzellige Lymphämien weisen hohe Prozente der kleinen Zellen auf, manchmal sind beide Zellformen nahezu gleich häufig. Die Annahme einer Kombination von zwei prinzipiell verschiedenen Prozessen, die man hier machen müßte, kann aber nicht ernstlich in Frage kommen.

Soweit ist Sternberg freilich rechtzugeben, daß ein Blutbefund mit viel Makrolymphozyten oder gar Riederformen in der Regel auf einen maligneren, fast immer akuten Verlauf hinweist, und dann auch gewöhnlich histologisch stärker infiltratives Wachstum vorliegt. Eine biologische Differenz ist entschieden vorhanden; aber sie ist quasi reversibel und daher nicht so prinzipiell wie der Unterschied zwischen Adenom und Adenokarzinom, das unter keinen biologischen Verhältnissen wieder zu einem nichtmalignen Wachstum gebracht werden kann.

In neuester Zeit hat Askanazy die *Chloroleukämien als maligne Tumoren* angesprochen und sich dabei auf das nicht so seltene Vorkommen des Einwucherns in die Venen gestützt, das ein Hauptcharakteristikum maligner Tumoren sei. Dieses Einwuchern in Venen ist aber auch von Paltauf für Leukosarkomatosis eindringlich geschildert worden, so daß also auch großzellige Lymphadenosen zu den Tumoren zählten. Dann ist aber kein Halt mehr, und müßten alle Leukämien Tumoren sein. Mir scheinen aber die oben dargelegten Gegengründe viel zu stark, als daß die durch Druckatrophie auch zu erklärenden Einbrüche in die Venen (s. S. 402) unsere Auffassung erschüttern könnten.

Viel eher zeugt die Tatsache solcher Überlegungen dafür, daß wir kein absolut sicheres pathologisch-anatomisches Kriterium für malignen Tumor besitzen.

Auffällig war mir, daß an der Pathologen-Tagung in Straßburg 1912 bei der Erörterung der Pseudoleukämie alle Autoren es vermieden, klare Stellung in der Frage des Tumorcharakters mancher Hämoblastosen einzunehmen.

Seltsam ist es gewiß, daß gerade diejenigen Leukämien als maligne Tumoren angesprochen werden, die wegen ihres akuten Verlaufes, der Fieber und septischen Erscheinungen von anderer Seite wieder als *akute Infektionskrankheit* „mit an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit" erklärt werden. Beide Ansichten sind unhaltbar, und gegen beide habe ich stets Front gemacht und sie in entschiedenster Weise abgelehnt.

Was bedeutet klinischer Eindruck gegenüber histologischer Basis, die keinerlei Entzündung des Stromas, sondern eine reine Zellhyperplasie eines Zellsystems auf vorgeschriebenen Wegen aufdeckt!

Die Leukämien als Korrelationsstörungen.

In einer interessanten experimentellen Studie vertritt K. Ziegler die Ansicht, daß normalerweise zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe eine Art zelluläres Gleichgewicht bestehe. Wenn nun lymphatische Bildungen geschädigt oder zerstört werden, so gewinne das myeloische Gewebe die Oberhand und wandle z. B. die Milz in Markgewebe um, wobei Ziegler die Einschleppung der Zellen auf dem Blutwege annimmt. Bei Tieren wies er diese Metaplasie der Milz unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen bei gleichzeitigem Untergang der Follikel nach, und glaubt, damit eine Leukämie durch Störung physiologischer Organkorrelation experimentell geschaffen zu haben. Ich kann indessen nicht zugeben, daß mit der Entstehung von Metaplasien und dem Auftreten von Myelozyten im Blute bereits eine leukämische Erkrankung festgestellt sei; denn derartige Befunde sind in der Pathologie der Anämien und Infektionskrankheiten häufig; auch halte ich weder die Knochenmarksbefunde, noch die Blutbilder von Ziegler für wirklich leukämische.

Es hat sich dann später gezeigt, daß die Schädigung des lymphatischen Apparates in den Frühstadien der Myelose fehlt, so daß diese Zieglersche Annahme nicht begründet ist, und daß auch bei Lymphadenosen der myeloische Zellstaat weitgehend im Knochenmark erhalten sein kann.

Gleichwohl enthalten die von Ziegler vertretenen Auffassungen sicher richtige Gesichtspunkte, und ich habe dann 1913 in der Monographie der

Leukämien (S. 79 und 125) mich dahin ausgesprochen, daß man überhaupt *Korrelationsstörungen*, wohl *durch Anomalien der Funktion innersekretorischer Organe*, als *Ursache* der *Leukämien* ansehen kann.

Ich möchte diese meine Auffassung folgendermaßen begründen: Wir sehen beim Embryo zuerst eine enorme Entwicklung des myeloischen Systems, die mit Auftreten lymphatischer Bildungen in der späteren Fötalzeit regelmäßig wie durch Selbststeuerung zurückgeht. In der Jugend, bis etwa zum 10. Jahre, dominiert das lymphatische Gewebe, dessen starke Funktion sich ja auch in der kindlichen Lymphozytose äußert. Mit der Pubertät, also mit Eintreten neuer innersekretorischer Organwirkungen, geht diese Lymphozytose zurück; es nehmen auch lymphatische Hyperplasien allgemein ab; der Thymuskörper kommt in Involution.

Entsprechend diesen Feststellungen sehen wir beim Kind sehr oft Lymphadenosen, fast niemals Myelosen, und beim Erwachsenen viel mehr Myelosen.

Es ist nun klar, daß so weitverbreitete, nicht auf Organe beschränkte Gewebssysteme nicht durch nervöse Bahnen reguliert werden, besonders, da ja dem Knochenmark Nervenfasern nicht zukommen und man sich nicht gut vorstellen kann, daß auf neurotropische Reize an allen erdenkbaren Orten, besonders um die Gefäße herum, zelluläre Hyperplasien einsetzen. Man wird daher ohne weiteres zu der Annahme geführt, daß es *chemische, hormonale Reize* sind, die in so fein gesetzmäßiger Weise die *Entwicklung der lymphatischen und myeloischen Zellen* beim Embryo, in der Jugend und beim Erwachsenen *regulieren* und das für das entsprechende Alter nötige Gleichgewicht herbeiführen. Gerade dieser Wechsel aber mit der Entwicklung und dem Inkrafttreten innersekretorischer Organe sprechen ganz besonders für die vorgetragene Auffassung.

Ich glaube freilich, ähnlich wie bei der Auffassung über Chlorose, auch hier nicht, daß ein Organ, z. B. Thymus, das lymphatische, und ein anderes, z. B. Keimdrüse, das myeloische System reguliert oder gar „fördert“, sondern ich halte auch hier das Zusammenspielen aller innersekretorischen Organe für entscheidend für die Gestaltung der Hyperplasien, je nach den verschiedenen Altersstufen.

So könnte man sich nun eine *Dysharmonie der innersekretorischen Regulation* vorstellen, wobei sowohl endogene Momente, besonders der innersekretorisch tätigen Organe, wie exogene in Frage kämen, um Überschußbildungen entstehen zu lassen.

Ich bin überzeugt, daß diese Grundauffassung über das Wesen der Vegetationsstörungen viel Richtiges enthält und uns die oft schrankenlose Wucherung im ganzen Körper sehr gut begreiflich macht, über deren Umfang wir ja immer wieder in Erstaunen geraten. So erscheinen auch die *Leukämien* nicht als etwas völlig Fremdes und Neues, was sie, wie ich vielfach betont habe, nicht sind, weder nach hämatologischen, noch nach histologischen Gesichtspunkten, sondern als *endgültige irreparable Regulationsstörungen*, daher ausnahmslos zum Tode führend, während die symptomatisch gleichwertigen, abnorm hochgradigen myeloischen und lymphatischen Reaktionen temporäre, noch ausgleichbare Regulationsstörungen darstellen.

Die hier vorgetragene Auffassung erhält auch darin eine Stütze, daß wir immer mehr von dem Einfluß der Tätigkeit innersekretorischer Organe für die Entstehung von Anämien (s. S. 263) überzeugt sind, und daß wir (s. besonders Chlorose, S. 273) auch einen klaren Einfluß abnormer innersekretorischer Tätigkeit auf die Zellbildung im lymphatischen und myeloischen System beweisen können.

Wichtigere Literatur und Monographien über Wesen und Auffassung der Leukämie.

Askanazy, S. 402. — Banti, Ziegl. Zentralbl. 1904. — Benjamin u. Sluka, S. 403. — Bizzozero, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **99**. 1885. — Borst, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. — Bunting u. Yates, New York med. journ. 1916, S. 1169. — Castellani, Leukämie in den Tropen; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **10**. 1906. — v. Domarus, Fol. haematol. **6**. 1908, Sammelref.; Fol. haematol. **13**. 1912; *Monogr. in Kraus u. Brugsch* **1918**. — Ebstein, Monogr. Enke 1909; Wien. med. Wochenschr. 1909, S. 2065. — Ehrlich, Lazarus, Pinkus, Nothnagels Samml. **8**. — Engel, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 40; 1908, Nr. 23. — Fabian, Ziegl. Zentralbl. 1908, Sammelref. — Fabian, Naegeli, Schatiloff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1908. — Fowelin, Inaug.-Diss. Breslau 1907 (81 Fälle). — E. Fränkel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. 1914. — Grawitz, Lehrb. u. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 29. — Di Guglielmo, La leucaemia acuta. Napoli 1916. — Helly, S. 379 u 403. — Herz, Monogr. Akute Leukämie 1911. — Hirschfeld, Kasuistik und Theorien. Fol. haematol. **2**, 743; **6**, 382. — Howell, Arch. of internal med. 1920, S. 706 (bei Leukämie fehlen Antikörperbildungen wegen Erkrankung der blutbildenden Organe). — Hynek, Klin.-therap. Wochenschr. 1907, Nr. 51 u. 52; Fol. haematol. **11**, 298. — Kümmel, Graefes Arch. f. Ophthalmol. **95**. 1918 (Auge). — Leube, Dtsch. Klin. 1903. — Lüdke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100** (experimentelle Erzeugung leukämieähnlicher Blutbilder); Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 345. — Luksch, Fol. haematol. 1906. — Melnikow, Fol. haematol. **15**, 48 (Gravidität). — Ménétrier et Aubertin, S. 391. — Mosler, Monographie. Berlin 1872. — Ed. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 439 (Übertragung auf Affen erfolglos). — H. F. Müller, Ziegl. Zentralbl. 1894, zusammenf. Ref. — Munk, Korrespbl. f. Schweiz. Arzte 1918, Nr. 50 (Tumorfrage). — *Naegeli*, Ergebnisse und Probleme der Leukämieforschung. Ergebn. d. inn. Med. 1910; *Monogr. Nothnagels Samml.* **1913**. — Neumann, Arch. f. Heilk. **11**. 1870; Berl. klin. Wochenschr. 1878 u. 1880; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**, 379. 1912. — Paltauf, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1. — Pappenheim, Kritiken und Prolegomena. Fol. haematol., besonders **1**. 431; **2**, 291; **3**, 435; **4**, 301, 329; **5**, *Nr.* **1**—**4**; **7**, 36, 121, 240, 346, 439; **8**, 31, 194; **9**, 68; **11**, 231; **14**, 199; **15**, 295; Fol. clinica 1910; Zeitschr. f. klin. Med. **47** u. **52**; Arch. f. klin. Chirurg. **71**; Die Zellen der leukämischen Myelose. Jena 1914. — Pepper, Fol. haematol. **11**, 298. — *Pinkus, Hautveränderungen bei Leukämie.* In Kraus u. Brugsch 1919. — Pribram u. Stein, S. 400 (konstitutioneller Faktor). — Ribbert, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 329. — Sacconaghi, 15. ital. Kongr. f. inn. Med. 1905. — M. B. Schmidt, S. 416. — Sachs, Leukämie und Gravidität. Med. Klin. 1918. — Schridde, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 20 (Histogenese). — Sternberg, S. 258; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1915. — Virchow, Frorieps N. Notizen. 1845. Nr. 780; Med. Vereins-Ztg. 1846 u. 1847; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **1**, **2**, **5**, **7**; Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 569; Verhandl. d. phys.-med. Ges. Würzburg **2**. 1853. — Wallgren, Acta med. scandinav. **54**. 1920. — Walz, Ziegl. Zentralbl. 1901, zusammenf. Ref. (Lit.!). — Ward, Lancet 1914 (symptomatische Leukämie). — Webster, Bull. of Johns Hopkins hosp. **31**, 358. 1920; 1921, S. 251. — Ziegler, S. 213; Reichs-Med.-Anz. 1910.

Anhang.

Leukämie bei Tieren.

Die oft versuchte Überimpfung der Leukämie von Menschen auf Tiere gelingt nicht, obwohl gewisse Haustiere an Leukämie erkranken. Zwar sind viele ältere Angaben der Literatur (Bollinger, Eberth) nicht einwandfrei, wohl aber solche aus der neueren französischen Literatur gesichert. Weil et Clerc berichten besonders von Leukämien beim Hunde und fanden sowohl lymphatische, als auch myeloische Erkrankungen. Die letzteren waren viel seltener und weichen von der menschlichen Affektion nicht unerheblich ab. Auch Wirth beschreibt sie in 11 Beobachtungen. Es besteht aber dabei nur starke neutrophile Leukozytose trotz starker myeloischer Metaplasie und Riesenzellen. Die lymphatischen Leukämien waren typischer, aber auch nie hochgradig. Wirth meint, bei den Haustieren sei ein typisch myeloisch-leukämisches Blutbild bisher nicht nachgewiesen.

Die Entdeckung von Ellermann und Bang, die Hühnerleukämien in mehrere Generationen übertragen konnten, hatten erhebliches Aufsehen erregt, und ist die Tatsache von Hirschfeld und Jacoby bestätigt worden. Es zeigt sich dabei eine ungeheure Vermehrung ungranulierter Zellen bis zu 350 000 und 875 000, die oft plötzlich einsetzt, nach einer Inkubation von 4 Wochen bis 5 Monaten. Vereinzelt kommen Spontanheilungen vor, meist sterben die Tiere bald und manchmal schon im aleukämischen Vorstadium. Die histologische Prüfung ergibt hochgradige Wucherung in Leber und Milz, meist von den Kapillaren ausgehend, zum Teil auch im interstitiellen Bindegewebe der Leber.

Die Übertragung gelingt auch von aleukämischen Tieren. Skriba und Schridde haben diese Veränderungen bei den Hühnern als nichtleukämische erklärt.

Wie Domarus muß ich daher sagen, so interessant diese Hühnerleukämien auch sind, zweifelhaft bleibt doch, ob eine Analogie mit menschlichen Verhältnissen vorliegt, und zu weitgehende Schlüsse in dieser Hinsicht erscheinen auch mir noch als „verfrüht".

Literatur der Leukämie bei Tieren.

Aubertin, Arch. des malad. du coeur 1913, S. 201 (Rind). — Bollinger, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **59**. — Burkhardt, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 1912 (Hühnerleukämie sei Tuberkulose). — Butterfield, Fol. haematol. **2**. 1905. — Eberth, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **72**. — Ellermann, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1908; Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 30; Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 43. 1913; Hühner, Hühnerleukose. Berlin 1918; Hühnerleukämie. Kongr. Zentralbl. **12**, 341. 1920; Fol. haematol. **26**, 165. 1920; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1921, S. 147; Monatshefte f. prakt. Tierheilk. **33**; Journ. of exp. Med. **33**, 539, 1921. — Ellermann u. Bang, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **46**. 1908; Skand. Arch. f. Physiol. **21**. 1909; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **63**. — Gmach, Tierärztl. Zentralbl. 1914 (Schwein). — Hirschfeld, Fol. haematol. **7**, 437. — Hirschfeld u. Jakoby, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 4 u. 7; Zeitschr. f. klin. Med. **69**, **75**. 1912 (Hühner). — Kon, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**. — Morpurgo, Giorn. di acad. Torino 1912, S. 230 (Mäuse). — E. Neumann, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1910, S. 579. — Ramazotti, Fol. haematol. **7**, 260 (Kuh). — Schridde, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Ver.-Beil. Nr. 6. — Skriba, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1908, S. 405. — du Toit. Fol. haematol. A. **21**, 1. 1916 (Rinder). — Weil et Clerc, Arch. de méd. expérim. 1904; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1904 u. 1905; Presse méd. 1905, Nr. 72. — Warthin, Journ. of infect. dis. **4**. 1907 (Geflügel). — Wiezkowski, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 569 (Huhn). — Wirth, Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. **31**. 1920.

Der Symptomenkomplex Pseudoleukämie.

Unter Pseudoaffektionen versteht man ganz allgemein Krankheiten, deren äußere Erscheinungen in täuschender Weise andere in ihrem Wesen scharf charakterisierte Krankheiten nachahmen, während die genauere Analyse und die anatomische Untersuchung prinzipiell ganz verschiedene Verhältnisse aufdeckt. Schon entsprechend der Begriffsbildung stellt ein solches Pseudoleiden keine eigentliche Krankheit dar, sondern nur einen *Symptomenkomplex*, der *verschiedenen, genetisch ganz differenten Leiden* zukommen kann. Es soll daher der Name Pseudoleukämie *nur die äußerliche Ähnlichkeit mit Leukämie* durch die Vergrößerung von Lymphknoten und Milz bei Fehlen eine leukämischen Blutbildes hervorheben, über das eigentliche Wesen aber nichts präjudizieren. Offenkundig in diesem Sinne zur vorläufigen Orientierung hat auch Cohnheim zuerst den Begriff Pseudoleukämie gebraucht und eingeführt.

Die Cohnheim als Ausgangspunkt dienende Beobachtung war wohl nur eine Zeitlang aleukämisch oder subleukämisch; bei weiteren Untersuchungen wäre sie wohl typisch leukämisch oder doch qualitativ ausgesprochen leukämisch gefunden worden. Schon wegen der für die heutige Zeit ganz ungenügenden klinischen und histologischen Durcharbeitung kann diese Beobachtung nicht die Basis einer Krankheit sein.

Aus Prioritätsgründen wollen viele Autoren den älteren Namen Hodgkins disease vorziehen. Zweifellos hat schon Hodgkin, und noch viel früher Morgagni, ähnliche Affektionen beschrieben; aber Hodgkin rechnete auch luetische Drüsenschwellungen, ja gewöhnliche Skrofulose und metastatisches Karzinom zu derselben Kategorie, mithin Krankheiten, die wir anderweitig gruppieren müssen. Hodgkins disease ist eben nur = Lymphdrüsenschwellung, teils erkannter, teils unerkannter Genese. Mit Pseudoleukämie wollen wir aber sagen, daß es selbst unter Weglassung von Skrofulose, Tuberkulose, Lues und von Karzinom noch Vergrößerungen der Lymphknoten und der Milz gibt, die den Leukämien gleichen, aber doch nicht Leukämien sind.

Zuerst hatten Bonfils und Trousseau im Jahre 1856 erkannt, daß es leukämieähnliche Leiden ohne Vermehrung der L. gibt. Sie schlugen daher für diese Affektionen die Namen Cachexie sans leukémie und Adenie vor. Virchow wählte den Ausdruck Lymphosarkom. Es geht aber aus seinen Schilderungen mit Sicherheit hervor, daß er, ebenso wie auch Billroth unter der Bezeichnung malignes Lymphom, verschiedenartige Dinge zusammengefaßt hat.

Wie man früher zwischen lymphatischer und lienaler Leukämie eine Trennung nach dem Ort der vorwiegenden Lokalisation des Leidens vorgenommen hatte, so schied man auch die Pseudoleukämien in gleicher Weise und bezeichnete einigermaßen analoge Prozesse im Knochenmark als myelogene Pseudoleukämie. Eine scharfe Sonderung erwies sich freilich in vielen Fällen als unmöglich, und man erklärte daher Mischformen als gemischte Pseudoleukämie. Indessen ist auch hier, wie bei Leukämie, der Ort der stärksten Wucherung ohne prinzipielle Bedeutung und niemals ein Beweis dafür, daß das Leiden gerade hier seinen Ursprung genommen hätte. Viel wichtiger erweist sich die eingehende histologische Untersuchung, und diese stellte fest, daß zunächst zwei prinzipiell völlig verschiedene Erkrankungen vorliegen.

1. *Lymphozytome* (Ribbert), ausschließlich *Wucherungen von „Lymphozyten“*, neben mehr oder weniger reichlichem Bindegewebe.

2. *Granulome* (Kundrat, später besonders Benda), *entzündliche Granulationsgeschwülste*, die ein außerordentlich polymorphes Zellbild mit Rundzellen, Fibroblasten, Epitheloidzellen, Riesenzellen, polymorphkernigen Leukozyten, Plasmazellen usw. darbieten.

Diese beiden durchaus verschiedenen Affektionen haben zueinander keinerlei Verwandtschaft und stellen die beiden histologischen Grundtypen aller unter dem klinischen Syndrom der Pseudoleukämie zusammengefaßten Krankheiten dar.

Den prinzipiellen Unterschied zwischen beiden Erscheinungsformen hatte Virchow noch nicht erfaßt. Sein Lymphosarkom enthält sowohl Lymphozytome wie Granulome. Zuerst scheint der in diesen Fragen besonders bewanderte und verdiente Kundrat den Unterschied erkannt zu haben. Er schied aufs sorgfältigste seine Lymphosarkomatose mit ausschließlicher Wucherung der *L.* als Vegetationsstörung des lymphatischen Gewebes vom „malignen Granulom“, das eine entzündliche Erkrankung darstelle.

Heute ist diese Trennung gesicherte Tatsache. Die Scheidung entspricht dem ersten sicher geführten Schwertstreich, der den gordischen Knoten der Pseudoleukämie durchhauen hat.

Nun stellen *beide Gruppen wiederum* bloß *Sammelbegriffe* dar; aber die weitere Aufspaltung läßt sich jetzt leichter durchführen.

Einteilung des klinischen Symptomenkomplexes Pseudoleukämie:

A. *Lymphozytome:* Ausschließliche Lymphozytenwucherung: Hyperplasien.

I. *Aleukämische Lymphadenosis*, echte Pseudoleukämie (Pinkus) = *Systemaffektion des lymphatischen Gewebes*, generalisiert von vornherein. Der Ort der stärksten Wucherung, ob Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Periost, ist ohne prinzipielle Bedeutung und durch sekundäre Momente bedingt. Infiltrierende oder nichtinfiltrierende Formen können nicht prinzipiell getrennt werden; maßgebend ist die Mitbeteiligung des ganzen lymphatischen Systems.

Viele Affektionen verlaufen sublymphämisch; manche gehen in lymphatische Leukämie über. Einzelne Fälle zeigen Grünfärbung: Aleukämische Chloroleukämien.

Je eingehender heute die Prüfung des Blutbildes erfolgt, desto mehr wird nach den Gesichtspunkten von S. 408 u. 420 das Leiden schon frühzeitig in seinem Wesen erkannt. Histologisch ist die Übereinstimmung eine absolute, klinisch desgleichen, auch in bezug auf die sehr verschiedenen Äußerungsformen der Krankheit, die völlig den auf S. 406 bis 408 geschilderten Typen entsprechen. Die Scheidung zwischen aleukämischen und leukämischen Affektionen ist daher ganz künstlich, in hohem Grade willkürlich und wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

Für die Differentialdiagnose ist alles auch schon oben S. 410ff. aufs eingehendste ausgeführt. Besonders wichtig ist aber der Hinweis, daß genaue Blutbefunde wiederholt aufgenommen werden müssen.

II. *Lymphosarkomatosis* (Kundrat). Wahrscheinlich maligner Tumor. *Lokalisierte, von einer Lymphknotengruppe ausgehende Affektion, nie generalisiert.* Leber und Milz oft klein, nicht oder wenig beteiligt. Außerdem Infektion der benachbarten Lymphknoten auf dem Lymphweg. Seltener hämatogene Metastasen.

[III. *Lokales Lymphosarkom* ist auch ein Lymphozytom, aber gehört nicht zum klinischen Bilde der Pseudoleukämie.]

B. *Myelosen:* Wucherungen des myeloischen Parenchyms: Hyperplasien.

Aleukämische Myelosen, Systemaffektionen des myeloischen Apparates klinisch und histologisch völlig wesensgleich mit den leukämischen Myelosen (und dort geschildert, S. 378). Gewöhnlich tritt die große Milz wie bei der leukämischen Form stark hervor und sind Lymphknoten nicht oder nur gering vorhanden. Der Blutbefund ist aleukämisch, zeigt aber fast immer qualitativ typisch leukämische Verhältnisse und bietet meist im Laufe der Zeit alle Übergänge zu typisch myeloischem Blutbild. Für die Diagnose verweise ich auf die Darstellungen von S. 382ff.

C. *Granulome:* Entzündliche Bindegewebswucherungen.

I. *Lymphogranulome* (Paltauf) = malignes Granulom (Benda). Zuerst hat Sternberg in eingehenden Untersuchungen auf diese eigenartige Krankheit der Lymphknoten und zuletzt oft auch der Milz hingewiesen und zunächst ätiologisch eine Tuberkulose angenommen, diese Ansicht selbst später aber wieder aufgegeben.

In letzter Zeit hat man sich immer mehr überzeugt, daß ein ganz besonderes Leiden vorliegt, das nach der Mehrzahl der Autoren mit Tuberkulose nichts zu tun hat. Das Blutbild zeigt die Erscheinungen eines entzündlich infektiösen Prozesses, nicht eines hyperplastischen.

Ich halte aber für sicher, daß es außer der Lymphogranulomatosis noch andere Granulome in den Lymphdrüsen gibt, die ähnliche histologische Bilder ergeben, jedoch ganz wesensverschieden sind.

II. *Tuberkulose* kann so generalisiert auftreten, daß das Bild einer tuberkulösen Pseudoleukämie (Baumgarten) entsteht.

III. *Luetisches Granulom* der tertiären Syphilis kann als große Seltenheit ausgedehnte Lymphknoten und Milzschwellung hervorrufen.

IV. *Lepröses Granulom* (Haberfeld, Arch. Brasil. med. 1914).

Von granulomatöser Pseudoleukämie darf man klinisch nur reden, wenn eine völlige oder doch annähernd vollständige Generalisation der Lymphknotenerkrankung vorliegt. Daher fallen lokalisierte entzündliche Lymphome oder tuberkulöse Drüsen nicht in den Bereich unserer Erörterung.

Man soll ferner denken an generalisierte Lymphknotenschwellung bei Typhus abdominalis in späteren Stadien, bei sekundärer Lues und nach Splenektomien.

Isolierte große Milztumoren wurden früher oft als lienale Pseudoleukämien bezeichnet. Auch hier verstecken sich eine ganze Reihe von Krankheiten, die im Kapitel Megalosplenien eingehend nach histologischen und klinischen Gesichtspunkten geschieden sind.

Als *myelogene Pseudoleukämien* hat man früher der Analogie zuliebe multiple Myelome oder andere myelogene Affektionen bezeichnet. Auch dieser Ausdruck kann heute nicht mehr verwendet werden.

Als große Seltenheit können auch Tumoren fast alle Lymphknoten vergrößern, so ein generalisiertes Spindelzellensarkom in eigener Beobachtung, publiziert von Baumgarten, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 47.

Mit dem Begriff *Pseudoleukämie* soll nur klinisch eine vorläufige Rubrizierung einer Beobachtung vorgenommen werden. *Eine Diagnose ist damit nicht gestellt,* nicht einmal eine Verlegenheitsdiagnose, sondern nur das Vorhandensein eines gewissen klinischen Symptomenkomplexes angedeutet. Aufgabe der weiteren klinischen und histologischen Untersuchung ist es, zu einer wirklichen Diagnose zu gelangen. Das ist heute in der Mehrzahl der Fälle möglich. Alsdann soll der über das Wesen nichts aussagende Ausdruck Pseudoleukämie streng vermieden und das Leiden nach seinem Wesen bezeichnet werden, z. B. als aleukämische Lymphadenose oder als Lymphogranulom.

Der Anatom sollte nie von Pseudoleukämie sprechen. Der Kliniker kann manchmal den Ausdruck zeitweise nicht ganz entbehren, muß sich aber darüber völlig klar sein, daß er damit keine Diagnose gestellt hat.

Allgemeine Literatur über den klinischen Symptomenkomplex der Pseudoleukämie.

Baumgarten, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **2.** 1899. — Benda, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1904. — Billroth, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **18** u. **23**; Arch. f. klin. Chirurg. **10.** — Bonfils, Soc. méd. d'observations. Paris 1856. — Cohnheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **33**; Allg. Pathol. **1.** — Dominici et Ribadeau-Dumas, Cpt. rend. de la soc. de biol. 25. VII. 1908 (Revision du lymphosarcome). — Fischer, Arch. f. klin. Chirurg. **55.** — Gretsel (Griesinger), Berl. klin. Wochenschr. 1866, S. 212. — *Hirschfeld,* Berl. klin. Wochenschr. 1808, Nr. 50, S.-Ref.; Fol. haematol. 1909; *Ergebn. d. inn. Med.* **7.** 1911, S.-Ref. — Hodgkin, Med.-chirurg. transact. **17.** 1832. — Kundrat, Wien. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 12. — Langhans, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **54,** 509. — Lewin, Fol. haematol. **7,** 284 (Lymphosarkomatosis). — Mac Callum, Transact. of the assoc. of Americ. physic. **22.** 1907. — Muir, Glasgow med. journ. 1905. — *Naegeli,* Nothnagels Samml. 2. Aufl. *Monogr.* 1913. — Ortner, Wien. klin. Wochenschr. 1890. — Paltauf, in Lubarsch u. Ostertag, Ergebn. **3.** 1896; Mraceks Handb. d. Hautkrankh. **4.** 1909. — Pappenheim, Arch. f. klin. Chirurg. **71**; Zeitschr. f. klin. Med. **52**; Fol. haematol. **1—21.** — Pinkus, Nothnagels Samml. **8.** — Ribbert, Geschwulstlehre. — Rieux, Arch. des malad. du coeur 1912, S. 468, S.-Ref. — Ronzoni, Pavia 1907, Hab.-Schrift. — La Roy, Ann. et bull. de la soc. de méd. de Gand **99.** 1909. — Sabrazès, Congr. français de méd. Lille 1899; Hématol. clinique 1900. — Sternberg, Lit. S. 441; Zeitschr. f. Heilk. **19.** 1898. — Trousseau, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1857, S. 577. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 40; 1903, Nr. 39. — Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 557. — Winiwarter, Österr. med. Jahrb. **2.** 1877. — Wunderlich, Arch. f. Heilk. 1858.

Die Lymphosarkomatose[1] (Kundrat)

ist die nichtgeneralisierte Erscheinungsform des Lymphozytoms und dadurch charakterisiert, daß ein lokal beginnendes Leiden später weitere Lymphknotengruppen ergreift. Viele hierher gehörigen Erkrankungen haben daher nichts

---

[1]) Das Lymphosarkom Virchows enthält Lymphosarkomatosen und Granulome!

zu tun mit dem klinischen Syndrom der Pseudoleukämie, die eben eine generalisierte Affektion bedeutet.

Zahlreiche Autoren fassen die Lymphosarkomatose nicht richtig auf. Identität mit Lymphadenosen ist nicht vorhanden, weil in den Leberinterstitien nicht überall Lymphome auftreten und die Milz nicht rein lymphatisch wird. Damit ist die oft behauptete enge Verwandtschaft mit (aleukämischen) Lymphadenosen widerlegt. Das Studium der Kundratschen Originalpublikation ist in diesen Fragen aufs dringendste anzuraten.

Als Typus dieses Leidens will ich die mediastinale Lymphosarkomatosis schildern. Es erkranken die mediastinalen Lymphknoten zunächst isoliert, bilden mächtige Tumoren unter Konfluenz der einzelnen zahllosen Drüsen, drängen die Lungen zur Seite und (besonders charakteristisch!) von der Spitze ab, infiltrieren allmählich aber alle Nachbarorgane wie besonders das Perikard, wuchern auf dem Herzen flächenhaft weiter und durchsetzen die Herzmuskulatur bis ans Endokard. Andererseits dringt die Wucherung ins Lungengewebe ein, entweder direkt, oder viel häufiger längs der Lymphwege, der Gefäße und Bronchien, die mantelförmig von lymphatischem Gewebe umscheidet sind. Auch in den Wirbelkanal kann das Gewebe eindringen und dann zur Paraplegie führen. Die Venen und Arterien werden eingemauert, die Wand auch oft infiltriert, nie aber kommt es zu eigentlichen Gefäßeinbrüchen. Wir sehen in dieser Beziehung dasselbe Verhalten wie bei leukämischen Infiltraten. Die Zellen nisten sich überall ein, wachsen zwischen allen Spalten durch, breiten sich im Zwischengewebe so mächtig als möglich aus, aber zerstören weder Muskulatur noch Gefäße in der Art maligner Tumoren. Dies ist tumorartiges Wachstum, aber noch nicht direkt Tumor. Deshalb steht denn auch Kundrat nach Studium von 50 Fällen nicht an, einen eigentlichen malignen Tumor auszuschließen und eine Vegetationsstörung des lymphatischen Gewebes anzunehmen.

Die Art der allmählichen Ausbreitung und des speziellen Wachstums in den Lymphknoten nach Art von Metastasen (s. unten) zeugt aber doch meines Erachtens für Tumor. Wenn dabei die Zellen nicht wirklich aggressiv wachsen, so kann dies im Wesen der Mesenchymzellen begründet sein, die gewisse Charaktereigenschaften auch bei malignem Wachstum noch beibehalten, ähnlich wie Leberkarzinome in Metastasen noch Galle bilden.

Unzweifelhaft sind diese Wucherungen von den eigentlichen Sarkomen prinzipiell verschieden, und auch Ribbert, der in der Gesamtgruppe des Lymphozytoms maligne Tumorbildung sieht, ist seit langer Zeit für die Sonderstellung des Lymphosarkoms gegenüber allen anderen Sarkomen eingetreten.

Bei diesem lokal infiltrativen Wachstum der Lymphosarkomatosis bleibt es aber nicht. Mit der Zeit werden auf dem Lymphweg benachbarte Lymphknotengruppen ergriffen. Dabei wuchert eine sekundär affizierte Zervikaldrüse z. B. nicht in toto als Hyperplasie wie bei den Systemaffektionen, so daß infolge der allgemein gesteigerten Zellbildung Follikel und Markssubstanz in einem *L*.-Haufen zusammenfließen, sondern, wie dies Ribbert so instruktiv in seinem Lehrbuche darstellt, es entsteht in der Drüse eine lokale, tumorähnliche Wucherung. Zuletzt sollen nach Kundrat auch Blutmetastasen erfolgen können in weit abliegenden Organen. Dies ist der Fall, wenn man auch in der Haut und im Knochenmark zahlreiche Metastasen findet (eigene Beobachtungen), während in vielen Fällen das Knochenmark freibleibt.

Relativ sehr wenig und vielfach gar nicht beteiligt sind Milz und Leber, und gerade hier fehlt trotz langen Bestehens der Krankheit jene für Allgemeinaffektion so ungemein beweisende, regelmäßig in jedem Interstitium vorhandene, lymphatische Zellbildung.

Klinische Formen.

1. *Mediastinales Lymphosarkom*, s. oben S. 446.

2. *Lymphosarkomatose des Rachens oder des Epipharynx*, meist mit großen, flächenhaften (!) Infiltraten der Mukosa, Verlegung der Choanen, Protrusio bulbi, Zyanose, kleine Lymphknoten, zuerst am äußeren Rand des Sternocleido-mastoideus.

3. *Lymphosarkomatose der Retroperitonealdrüsen*, oft lange Zeit nur Allgemeinerscheinungen, Abmagerung, Fieber, Schweiße, später palpable Drüsen.

4. Die *Lymphosarkomatose des Magens und Darmes* mit Stenosen oder häufiger Erweiterungen des Darmlumens, später oft Ulzeration und Peritonitis.

5. *Lymphosarkomatosis ausgedehnter Lymphknotengruppen.* Bei Müllern und Großmann waren die meisten Lymphknoten ergriffen, Knochenmark und Milz aber ganz intakt und in der Leber nur sehr kleine Veränderungen.

Die Folgen der Lymphosarkomatosen sind von dem Ort der Wucherung abhängig und äußern sich in Druck- und Stauungsphänomenen, die wesentlich zum Erkennen des Leidens beitragen. Recht oft kommen auch Thrombosen vor. Infolge von Druck auf Nervenstämme treten manchmal sehr heftige Schmerzen auf.

Der Blutbefund der Lymphosarkomatosen ist in der Literatur selten verzeichnet. Mehrfach wird Reduktion der 𝓛.-Werte notiert, so bei Reckzeh I. 𝓛. 3% bei 12100 L.

In der Tat muß infolge Zerstörung der lymphozytenbildenden Organe mit der Zeit eine Abnahme der 𝓛. erwartet werden; denn ein Übertritt der pathologisch gewucherten abnormen und biologisch ganz verschiedenen Zellen ins Blut dürfte nur ganz ausnahmsweise vorkommen. Pathologische Zellformen der 𝓛. habe ich bisher vermißt und nur ab und zu breitleibige, daher große 𝓛., aber keine Lymphoblasten gefunden.

Wenn in der Literatur zahlreiche pathologische 𝓛. erwähut sind, so sind es wohl immer Lymphadenosen mit stark aggressivem Wachstum gewesen.

In eigenen Beobachtungen ist die Reduktion der 𝓛. oft sehr deutlich, mitunter aber auch geringgradig.

R. L. s. mediastini, Hb. 100, L. 6000, 𝓛. 33, agonal.
U. L. s. von Rachen, Nase und Nebenhöhlen, L. 5800, 𝓛. 18.
M. L. s. mediastini, Hb. 60, L. 7000, 𝓛. 15.
W. L. s. mediastini, Hb. 80, L. 10 400, 𝓛. 7!
S. L. s. mediastini, Hb. 95, L. 8600, 𝓛. 15.
M. L. s. mediastini, Hb. 110, L. 7200, 𝓛. 27, große 𝓛.
V. L. s. mediastini, Hb. 90, L. 21 600, N. 92, 𝓛. 2!
B. L. s. pharyng., Hb. 100, L. 6800, 𝓛. 19.
W. L. s. gl. retroperit., Hb. 40, R. 3,04, L. 4600, 𝓛. 16.
H. L. s. mediastini, Hb. 80, L. 11 460, 𝓛. 6!
M. L. s. mediastini, großzellig, L. 41 500, N. 84,4, 𝓛. 6, Myeloz. 4.

In der letzten Beobachtung war die Ausdehnung des Prozesses eine ungeheure. In der Haut und im Knochenmark fanden sich Metastasen zahlreich. Von hohem theoretischen Interesse ist die hochgradige neutrophile Leukozytose, unzweifelhaft infolge der Knochenmarksmetastasen.

Man sieht hier, daß die Lymphosarkomatosis biologisch ganz andere Reaktionen auslöst als eine Lymphadenose, trotz außerordentlicher Ausdehnung nicht zu Lymphozytose führt, und sich damit gerade als biologisch wesensverschieden charakterisiert.

Eine Anämie fehlt oft. Mitunter wird sie hochgradig, manchmal unzweifelhaft wegen Befallenseins des Knochenmarkes.

Bei den Patienten entwickelt sich mit der Zeit fortschreitende Abmagerung und Kachexie. Fieber fehlt meistens, kommt aber auch vor, freilich mehr als erhöhte Abendtemperatur. Diazoreaktion fehlte in meinen Fällen, solange die Kachexie nicht gerade hochgradig war.

Der Verlauf ist ein chronischer. Fall S. erstreckt sich über 6 Jahre, aber bei klinisch manifestem Befund wird eine Dauer von 1—2 Jahren nur selten überschritten. Besserungen sind nicht häufig. Gewöhnlich nimmt das Leiden einen stetig progressiven Verlauf. Komplikationen sind sehr zahlreich als Folge von Kompressionserscheinungen. Die Patienten sterben zumeist an Herzmuskelinsuffizienz (oft plötzlich) und Stauung, nie unter hämorrhagischer Diathese wie bei Lymphadenosen.

Die Therapie ist nicht vollständig machtlos. Arsenremissionen werden mitgeteilt, und bei Fall V sah ich einen glänzenden Röntgenerfolg, freilich nur vorübergehend.

Die Wucherung hatte vor dem Sternum einen mehrere Zentimeter hohen Tumor erzeugt, der bei Bestrahlung total verschwand; desgleichen gingen die großen Lymphknoten bis auf geringe Reste zurück. Tod an Rezidiv.

Bei Röntgentherapie verwende man pro Feld die Sarkommindestdosis, die 60% der Hauterythemdosis beträgt, wobei die 60% jede einzelne Zelle treffen müssen. Deshalb muß bei tiefer Lage die Kreuzfeuermethode angewandt werden, ferner ein Dosenquotient, verbessert durch Vergrößerung des Fokusabstandes. Filtration mit 0,5 mm Zn + 3 mm Al oder mit 1 mm Cu. Jetzt wird die Haut bis zur Gefahrgrenze beansprucht, d. h. die volle Erythemdosis verwendet.

Die Erholungsdosis pro Feld beträgt mindestens 6 Wochen. Ist der Tumor nicht röntgensensibel, so hat die Wiederholung nach 6 Wochen kaum noch einen Sinn.

Die Diagnose des Leidens ist in vorgeschritteneren Fällen gewöhnlich nicht schwierig, besonders bei den mediastinalen Affektionen; doch ergibt sie sich aus der allgemeinen klinischen Untersuchung, nicht aus dem Blutbefund. Sehr wertvolle Dienste leistet die Radiologie. Besonders in Betracht kommen auch anderweitige maligne Tumoren, Struma maligna, Bronchuskarzinom.

Differentialdiagnose. Lymphadenosen kommen meist[1]) nicht ernstlich in Betracht, weil ein lokalisiertes Leiden vorliegt und daher allgemeine Drüsenschwellung fehlt. Die mächtige Entwicklung eines mediastinalen „Tumors“ schließt aber die Diagnose Leukämie keineswegs aus, viel häufiger kommt aber mediastinales Lymphogranulom in Frage.

Für Lymphogranulom sprechen lange Fieberperioden mit hohen Temperaturen, Diazoreaktion, besonders aber stark ausgedehnte Lymphknotenaffektion, beträchtliche Leukozytosen mit Neutrophilie und toxischen L.-Veränderungen.

Für Lymphosarkomatosen sprechen lange Zeit nur geringe Blutveränderungen, Infiltrate in Haut und Schleimhäuten, bessere Wirkung von Röntgenstrahlen und Arsen.

Nötig ist die Probeexzision einer Lymphdrüse; doch kann eine erst kurze Zeit affizierte Lymphdrüse einen entscheidenden Befund noch vermissen lassen.

Wesen der Lymphosarkomatosis. Die meisten Autoren, jedoch nicht alle, sehen in dieser Affektion maligne Tumoren. Darin wäre allerdings ein prinzipieller Unterschied gegenüber der Systemaffektion der Lymphadenose gelegen. In der Tat ist die Ähnlichkeit mit bösartigen Neubildungen gewöhnlich außerordentlich groß; jedoch liegt nur tumorartiges Wachstum vor wie bei leukämischen Infiltraten, nie rücksichtsloses Durchwuchern aller Gewebe. Sternberg hat ausdrücklich betont, daß Naegeli darin vollkommen recht habe.

Die Literatur nimmt wegen solcher lokalinfiltrativer Ausdehnung viel zu oft Lymphosarkom an, während eine Durchsicht aller Befunde die System-

[1]) Ausnahmen sind der Typus II der Lymphadenosen (S. 406) und die Beobachtungen S. 408 mit Beginn im Epipharynx als „Tumor“.

affektion der Lymphadenose klar beweist und nur da und dort tumorartige Ausbreitung vorliegt.

Kombination mit Mikuliczschem Bilde existiert nicht. Der Fall Thaysen, oft dafür zitiert, ist eine ausgesprochene Lymphadenose. Grünfärbung kommt der Lymphosarkomatose nie zu, und bei den Erkrankungen mit enormer diffuser Infiltration paariger Organe handelt es sich auch immer um Lymphadenose, aber oft mit aggressivem Wachstum (s. S. 424).

Literatur der Lymphosarkomatose.

Beyer, Inaug.-Diss. Rostock 1904 (Fälle 4 u. 5). — Bing, Arch. f. Kinderheilk. **44**. — Brandt, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 14. — Bregmann u. Stienhaus, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1903. — Cervesato, Jahrb. f. Kinderheilk. **43**. 1896. — Chiari, Wien. klin. Wochenschr. 1895, S. 39. — Cohn, Inaug.-Diss. Würzburg 1906. — Dinkel, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **7**. — Dominici u. Ribadeau-Dumas, Cpt. rend. de la soc. de biol. **64**, 37. 1908; **65**, 208. — Dufhus, Inaug.-Diss. Greifswald 1895 (wenigstens Fälle 15 u. 22). — Ebert, Inaug-Diss. Heidelberg 1918. — Eisenmenger, Wien. klin. Wochenschr. 1895. — Elischer u. Engel, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1620. — Exner, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **153**. 1920. — Fabian, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**, 491. 1912; Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 34. — Fortmann, Inaug.-Diss. Greifswald 1902. — Gareis, Inaug.-Diss. Erlangen 1897. — Ghon u. Roman, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **19**. — Glinski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. — Grohe, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **150**. — Haenisch, Strahlentherapie **3**, 520. 1913 (Röntgenheilung). — Henoch, Charité-Ann. **8**. 1883. — Herrmann, Inaug.-Diss. München 1898. — Heß, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 44. — Huber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **17**. — Hübner, Inaug.-Diss. Greifswald 1895. — Hüttenbrenner, Jahrb. f. Kinderheilk. 1871, S. 157. — Jaquet, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **185**. — Jung, Inaug.-Diss. Greifswald 1901. — Kleinschmidt, Monatsschr. f. Unfallheilk. u. Invalidenw. 1911. — Koschier, Wien. klin. Wochenschr. 1893, S. 688. — Kraft, Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 528. — Kuhn, Inaug.-Diss. Zürich 1904. — Kundrat, Wien. klin. Wochenschr. 1893, S. 211, 234. — Kurpjuweit, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903 (Knochenmarkmetastasen). — Kutzner, Inaug.-Diss. Greifswald 1889. — Langel, Inaug.-Diss. München, 1902. — Levy-Dorn, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 10 (Röntgenerfolg). — Lewin, Die bösartigen Geschwülste. 1909; Fol. haematol. **8**, 21. — Lewis, Lancet **199**, 1092. 1920 (Mediastinaltumor, Röntgenheilung). — Lücke, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **33**, 527; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **2**, 238. — Mamlock, Inaug.-Diss. Breslau 1899. — Mayr, Inaug.-Diss. München 1909. — Meyer-Delius, Inaug.-Diss. Freiburg 1901 (stark generalisiert). — Nothnagel, Wien. med. Wochenschr. 1904, S. 2178. — v. Müllern u. Großmann, Lit. S. 415. — Paltauf, in Lubarsch u. Ostertag, Ergebn. **3**. 1896, Lit.! — Pietrowski, Zeitschr. f. Heilk. 1906. — Reckzeh, Charité-Ann. **29** (Fall 1). — Reiche, Med. Klin. 1919, S. 632. — Ribbert, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **102**. — Riegel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **49**. — Röpke, Arch. f. klin. Chirurg. **66**. 1902. — Ruff, Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 531 (Reg. Lymphosarkom. Lit. der Arsenheilungen!). — Salomon, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 10 (= Lymphadenose). — Scheel, Fol. haematol. **7**, 175. — Schlagenhaufer, Inaug.-Diss. München 1884; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **164**. 1901 (Schneeberger Bergkrankheit sei Lymphosarkom der Bronchialdrüsen). — Schmid, Wien. klin. Wochenschr. 1898. — Erwin Schmidt, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **16** (Dünndarm-L.-Sarkom). — M. B. Schmidt, S. 416 (Fall 3). — Schoen, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **25**, 112. 1921. — Schubert, Inaug.-Diss. München 1913. — Sternberg, Primärerkrankungen, besonders S. 149. — Sticker u. Löwenstein, Zentralbl. f. Bakteriol. **55**. 1910. — Stöck, Wien. med. Wochenschr. 1894. — Thaysen, S. 416 (= Lymphadenose). — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 1073; Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 40. — Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 728. — Vonwyl, Inaug.-Diss. Zürich 1913. — Weber, Inaug.-Diss. Erlangen 1901. — Webster, Bull. of Johns Hopkins hosp. **20**, 251. 1921. — Weiß, Hämatologische Untersuchungen. 1896.

Das Lymphogranulom (Paltauf).

Malignes Granulom (Benda). Sternbergsche Krankheit.

1. Die ersten Zeichen der Krankheit sind gewöhnlich *Lymphknotenvergrößerung* an umschriebener Stelle, sehr oft auf einer Seite des Halses. Diese Drüsen gleichen zunächst gewöhnlichen tuberkulösen Drüsen, wachsen meist langsam

und in diesem Falle schmerzlos, gelegentlich rascher, und sind dann erheblich empfindlich.

Bald werden andere Lymphdrüsen in der Nähe beteiligt, z. B. auf der anderen Halsseite, oder in der gleichseitigen Axilla, oder die Drüsen werden sehr zahlreich, nehmen ganz bedeutenden Umfang am Hals, in beiden Achselhöhlen und im Mediastinum ein, dehnen sich schließlich auch auf andere Körperregionen aus, jedoch erst nach recht langer Zeit.

Anfänglich sind diese Lymphknoten weich; nach längerem Verlauf werden sie hart. Fast stets bleiben sie auf der Unterlage frei verschieblich, sofern sie nicht mechanisch stark eingekeilt sind; vor allem lassen sie aber, selbst bei enormer Größe, die darüber liegende Haut frei, so daß diese nicht verdickt ist, gut abgehoben werden kann, keinerlei Rötung und nie Durchbrüche und Fisteln aufweist. Sehr selten beobachtete Vereiterungen sind auf ärztliche Eingriffe zurückzuführen. Unter sich aber sind die einzelnen Drüsen meist stark verbacken, so daß man knollige Konvolute fühlt; freilich können auch ganz isolierte Lymphknoten daneben liegen. Die Drüsen wachsen nicht ständig, nehmen gelegentlich ohne ersichtlichen Grund wieder ab, zeigen aber doch eine starke Tendenz zu Ausbreitung und Größerwerden.

2. Es treten nicht selten in der Nähe der erkrankten Lymphknoten erhebliche *Lymphödeme* auf, die aber starken Wechsel zeigen.

3. Es kommt zu *Kompressionserscheinungen*, lokaler Stauung, Nervenschmerzen, Kollateralkreislauf; doch ist das im allgemeinen auffällig gering, namentlich im Verhältnis zur Größe der Tumoren.

4. Allmählich geht das *Allgemeinbefinden zurück*, zeigt sich Appetitverlust, Abmagerung, Mattigkeit. Stärkere Erscheinungen dieser Art pflegen im allgemeinen aber erst längere Monate nach Auftreten der Drüsen aufzufallen. Später tritt hochgradige Kachexie auf.

5. Häufig konstatiert man *Perioden* von *hohen Temperaturen*, die an Typhus erinnern, und die Ebstein als besondere Krankheit, „chronisches Rückfallfieber", bezeichnet hatte. In anderen Erkrankungen treten nur gelegentlich leicht fieberhafte Temperaturen auf. In vorgeschrittenen Stadien treffen wir wochenlang ununterbrochen hohe Fieber, die nur durch Medikamente und oft enorme Schweißausbrüche unterbrochen werden. Mitunter ist das Auftreten des Fiebers begleitet von stärkerer Schwellung oder Verkleinerung der Lymphknoten.

6. *Schweiße* sind sehr häufige und können selbst bei mäßigen Temperaturerhöhungen zeitweise ungewöhnliche Grade erreichen.

7. Im Urin trifft man oft und meist hochgradig *positive Diazoreaktion.*

8. Mitunter ist *Pruritus* Frühsymptom, so daß viele Kranke zuerst zum Dermatologen gehen. Im späteren Verlauf ist heftigster Juckreiz recht häufig; dagegen sind eigentliche Hautknoten extrem selten.

Wechselmann beschrieb Erythrodermie, Bloch, Hofmann, Arndt sahen toxisch bullöses Exanthem.

9. Nicht selten ist im späteren Verlauf die *Milz und Leber vergrößert*, und gelegentlich kommen enorme meist grobhöckrige Milztumoren vor.

Negative Zeichen und deshalb wertvoll für die Differentialdiagnose, namentlich gegenüber Lymphadenosen, sind das Fehlen hämorrhagischer Diathese (nur Stauungsblutungen kommen als Seltenheit vor) und das Fehlen von Infiltraten im Rachen, in die Lider, Wangen und Mammae. Dagegen gibt es eine Reihe von Erkrankungen unter dem Bild des Mikulicz.

10. *Blutbefund.* Entsprechend dem Wesen der Krankheit als einer Entzündung ist *Leukozytose* ein sehr häufiger Befund, und zwar kann man kaum

bei einer anderen Krankheit so oft und so viele Monate lang recht hohe Leukozytose beobachten.

So sah ich in 6 eigenen Beobachtungen als höchste Werte 41 000, 45 000, 46 000, 48 000, 50 000, 55 400, und in der Literatur kommen noch höhere Zahlen vor.

Es dominieren die N. außerordentlich; aber Eos. fehlen nicht und sind, absolut berechnet, oft sogar vermehrt. Auf niedrige Prozentsätze herabgedrückt und absolut bedeutend vermindert erweisen sich die $\mathcal{L}$., worin ich stets den Ausdruck der Lymphknotenzerstörung sah. Öfters begegnete ich einigen Myelozyten, auch wenn Knochenmarksmetastasen fehlten. Monozyten sind recht zahlreich, meist ansehnlich vermehrt und gewöhnlich zahlreicher als $\mathcal{L}$.

Zahlreiche andere Beobachtungen verzeichnen leichte Leukozytosen, 10 000 bis 18 000 mit gleicher Zusammensetzung wie oben. Diese Befunde sind häufiger als ganz bedeutende Leukozytosen.

Endlich gibt es Fälle mit Leukopenie, besonders bei abdominalen Erkrankungsformen. Fabian hat bei Durchsicht der Literatur diese Leukopenie in ca. $^1/_5$ der Fälle konstatiert.

Ein recht wichtiger Befund ist der sehr häufig zu erbringende Nachweis schwerer, toxischer Veränderungen an den Kernen der N. (s. S. 180), so daß auch bei Leukopenie ein Anhaltspunkt für das Leiden gegeben ist.

In gleichem Sinne spricht die nicht seltene, aber oft nur zeitweise vorhandene Eosinophilie.

Strisower berichtet von 42,6% Eos. auf 28 900 L. bei Einbettung der Vagi in Lymphogranulomgewebe. Wirz sah 49% Eos. auf 25 000 L.

Eine Anämie kann lange oder dauernd fehlen. Selten liegt der Hb.-Wert unter 60—80%, dabei ist aber meist der F.-I. erniedrigt. Einzelne Fälle führen aber zu mittelhochgradigen und selbst schweren Formen von Blutarmut (Fränkel und Much R. 1,14; Hirschfeld und Isaac bei akuter Erkrankung in 6 Wochen Hb. 20, R. 1,3; Hirschfeld Hb. 20, R. 1,0).

Andererseits sieht man bei Zyanose und Dyspnöe infolge von Kompressionserscheinungen hohe R.- und Hb.-Werte bis zu 6,0 und 125 Hb.

Im Serum ist eine Globulinzunahme, oft ansehnlicheren Grades, in späteren Stadien so gut wie regelmäßig. Abnormer Bilirubingehalt wird immer vermißt.

Formen des Lymphogranuloms.

1. Weitaus die häufigste Form ist die oben geschilderte *zervikale Erkrankung* der Lymphknoten. Das ist aber offenkundig meist nur grobklinisch so. Genauere, namentlich radiologische Untersuchungen ergeben schon bei geringem Befallensein der Halsdrüsen gewaltige mediastinale Erkrankung, so daß der Beginn hier zu suchen ist.

2. Nicht selten ist die *mediastinale Erkrankungsart*, gelegentlich als enormer isolierter „Tumor“. So gehören eine große Zahl von klinischen Mediastinaltumoren in dieses Krankheitsbild. Nicht selten bestehen dann pleurale Ergüsse, besonders in den späteren Stadien.

Gerade diese Krankheitsform kann oft mehrere Jahre auffällig gutartig verlaufen, obwohl wie in eigener Beobachtung der „Tumor“ völlig sarkomähnlich ins Perikard und in den Herzmuskel einbricht, so daß der Pathologe vor der histologischen Untersuchung Sarkom annimmt.

3. *Inguinale Form*, bei der vielfach, ja vielleicht immer, die erste Lokalisation des Leidens im Abdomen liegt.

4. *Lymphogranulom der Retroperitonealdrüsen*, oft ähnlich einer Peritonitis tub., mit Meteorismus oder starken Ergüssen, mächtigen Drüsenknoten, die

aber gewöhnlich lange nicht geheilt werden können, großer Leber und Milz, Diazoreaktion, schwerer Kachexie, Anämie, oft Leukopenie.

Gelegentlich ist die peritoneale und die Leber- und Milzmitbeteiligung klinisch nicht nachweisbar und besteht ein unklares, schwer zu deutendes Krankheitsbild, das an Typhus erinnert (so bei Rosenthal, Isaac) oder an Sepsis, Bauchfelltuberkulose, Leberzirrhose.

5. *Isoliertes Lymphogranulom der Milz*, dann mitunter enormer Milztumor. Bei Operation oder Sektion sind jedoch wohl immer einige abdominale Lymphknoten miterkrankt.

Hierher eigene Beobachtung, dann Fälle von Parkes, Weber, Steiniger (bei der Sektion dann ausgedehnte Drüsenaffektion), Zuce, Isaac, Oppenheim, Hirschfeld, Redd, Wade, Symmers, Klein.

6. Ganz *atypische Verlaufsformen* zeigen z. B. das Bild eines lokalen, scheinbaren Tumors (wie Bronchuskarzinom) oder zahlreicher kleiner Knoten in der Lunge (eigene Beobachtung).

Ungewöhnliche Symptome sind Periostinfiltrate (meist erst bei der Sektion), Spontanfraktur des Knochens bei einem großen Knochenherd (Beitzke), Dominium von Knochenaffektionen (Askanazy 1921).

Vorkommen. Das Lymphogranulom ist die häufigste Form der „Pseudoleukämie“.

Zweifellos wird gerade die wohlhabende Klasse besonders oft von der Krankheit befallen. Männer erkranken weit zahlreicher als Frauen und Kinder. Fabian traf unter 205 Fällen 126 Männer, 34 Frauen, 45 Kinder. Am häufigsten erkrankt das 3. und 4. Jahrzehnt; das höchste verzeichnete Alter betrug nach Fabian 65 Jahre, das niedrigste $5^1/_2$ Monate.
Das Vorkommen bei Tieren bedarf sorgfältiger kritischer Nachprüfung.

Verlauf. Das Leiden ist außerordentlich bösartig, wenn es unzweifelhaft sich auch über mehrere Jahre erstrecken kann und Besserungen vorkommen. Bei ausgebreiteten Formen ist die fortschreitende Abmagerung und Kachexie nicht aufzuhalten. Besonders schlechte Prognose scheint nach meiner Erfahrung den Fällen mit hoher Leukozytose zuzukommen. Auch lokalisierte Granulome können außerordentlich schwer und progressiv verlaufen. Immerhin kann hier eine Besserung zeitweise eintreten, selten aber für mehr als einige Monate. Heilung kommt nicht vor.

In den letzten Jahren sind auch akute Verlaufsformen des malignen Granuloms bekanntgegeben worden, so von Peiser (4 Wochen), Moritz (Tod nach 9 Wochen), Hirschfeld und Isaac, P. Weber, Luce (?).

Gewöhnlich dauert das Leiden 2—4 Jahre. In der Literatur finden sich auch vereinzelte Angaben über einen längeren Verlauf der Krankheit.

Die *Diagnose* des Leidens ist im allgemeinen leicht, wenn die auf S. 449—451 vorgetragenen Symptome (1—10) eingehende Berücksichtigung finden. In Frühfällen kann freilich oft nur die Probeexzision entscheiden.

Tuberkulöse Lymphdrüsen zeigen vielfach ganz anderes Verhalten gegenüber der Haut, erweichen oft und brechen durch, zeigen keine so starke Neigung zu ständiger Ausbreitung und Größerwerden, lassen Pruritus, Ödeme, hohe Leukozytose mit Eosinophilie vermissen.

Gegenüber Lymphadenosen und Lymphosarkomatosen ist die Abgrenzung auf S. 411 und 448 durchgeführt. — Zu betonen sind auch die meist nur bescheidenen Arsen- und Röntgenerfolge bei Lymphogranulom im Vergleich zu tuberkulöser Adenitis und Lymphozytomatosen.

Große Schwierigkeiten bietet das Erkennen mancher rein abdominal gelegener oder unter dem Bilde eines lokalen malignen Tumors verlaufender Lymphogranulome. Besonders ist auch daran zu denken, daß das volle Bild eines enormen Mediastinaltumors bestehen kann (s. ein solches Röntgenbild in Naegeli, Nothnagels Samml. 1913).

In der *Therapie* spielt die Röntgenbestrahlung mit temporär oft erheblichen Erfolgen und die Arsenbehandlung die Hauptrolle. Besonders bevorzuge ich Arsazetin 0,05 3mal täglich.

Einer meiner Patienten, der nach 7 Monaten Fieber moribund war und enorme retroperitoneale Granulome (histologisch leider nicht untersucht) bei einer Probelaparotomie als Krankheitsursache gezeigt hatte, erholte sich auf Arsazetin in geradezu wunderbarer Weise und ist dauernd (13 Jahre) geheilt (eingehende Krankengeschichte in Therap. Monatshefte 1909). War dies Lymphogranulom?

Erich Meyer (1912) schildert den Rückgang von spinalen Kompressionssymptomen unter Arsazetin, und weitgehende Besserung hat er mehrfach gesehen. Gute Erfolge verzeichnete auch Ziegler.

Sonst kommen allgemeine Prinzipien der Behandlung in Frage. Eine chirurgische Entfernung der erkrankten Drüsen ist meist technisch unmöglich — man denke nur an die so häufige Mitbeteiligung des Mediastinums — und führt fast immer rasch zu Rückfällen, müßte aber heute bei nur peripherisch lokalisierten Drüsen versucht und mit folgender Röntgenbestrahlung kombiniert werden.

Mit Röntgen sind zwar zeitweise erhebliche, nie aber dauernde Erfolge erreicht worden. Im Gegensatz zu leukämischen Drüsen gelingt es fast nie, eine Drüsengruppe gänzlich zum Verschwinden zu bringen.

Man verwende verzettelte Dosen in 3wöchentlichen Intervallen pro Feld.

Dosis $1/_3$—$1/_2$ Hauterythemdosis. Filtrierung mit 0,5 mm Zn + 1 mm Al oder mit 3 mm Al allein oder 5 mm Al.

Die *Sektion* zeigt viele vergrößerte Lymphknoten, oft zu großen Paketen verwachsen, daneben Knoten in vielen anderen Organen. Nie aber sind alle Lymphdrüsen des Körpers ergriffen und oft verhalten sich weite Gebiete völlig normal, so daß keine Systemaffektion vorliegt. An manchen Stellen wird tumorartig das anliegende Gewebe durchwuchert.

So z. B. bei einem zuerst als Lymphosarkom von Dietrich geschilderten Krankheitsfall. Hierher zählt auch Eindringen in den Wirbelkanal und Kompression des Rückenmarks mit Paraplegie (eigene Beobachtung, Eichhorst, Mayr, Fränkel, v. Müllern und Großmann), sodann ein Einbruch in die Trachea (Karl Mayer) — also „trotz exquisit malignem Wachstum" kein Tumor.

Auf dem Schnitt fallen als höchst charakteristisch *gelblich speckige Nekroseherde*, oft mit ganz scharfer Abgrenzung, in den weißen oder fischfleischähnlich aussehenden Drüsen auf.

Hochcharakteristisch ist auch das Aussehen der Milz, das Fränkel und Much mit rotem Porphyr oder Bauernwurst verglichen haben und in diesen Milzen sieht man eckige oder rundliche grauweiße Prominenzen in rotem Gewebe. Mitunter ist eine enorme grobhöckrige Milz vorhanden.

Auch die Leber ist vielfach vergrößert. Granulomknoten sind nicht selten, und bei ausgebreiteten Formen findet man auch zahlreiche kleinere interstitielle Einlagerungen, obwohl dieselben nie so regelmäßig und zahlreich auftreten wie lymphozytäre Infiltrate.

Andere Knoten sind in manchen Organen des Körpers gefunden worden. So trifft man mitunter zahlreiche Herde in der Lunge (viele Fälle in der Literatur und eigene Beobachtungen), oder in den Nieren (Bürger, Schwabach, Stranz, Weißhaupt, Schur, Sternberg), im Knochenmark (Has, Hitschmann und Stroß, Gütig, Schwabach, Stranz, Sternberg, Westphal, Decastello), ja selbst in der Muskulatur (Ferrari und Cominotti, Goppelt u. a.), höchst selten in der Haut (Grosz, Hecht, Arndt, Bruusgaard, Kaufmann, Nobl, Fränkel, Nothaft u. a.).

Beim Granulom kommt es nicht zu diffusen, flächenhaften Schleimhautinfiltraten, die für lymphozytäre Infiltrate ja so typisch sind; dagegen ist Amyloiddegeneration häufig. Magen- und Darmveränderungen haben einzig Le Roy, Eberstadt und Catsaras bekanntgegeben und sie werden sonst stets vollständig vermißt (Fränkel); einige Angaben über Tonsillenaffektionen halte ich nicht für gesichert.

Der *histologische Befund* zeigt ein außerordentlich polymorphes *entzündliches Granulationsgewebe* aus Fibroblasten, Epitheloidzellen, eigenartigen Riesenzellen mit Kernen in der Mitte, nicht wie bei den Langhansschen Riesenzellen am Rande der Zelle; dazu treten Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophile; letztere als große Komplexe am Rande von Nekrosen. Benda gelang der Nachweis von Fibrin in frischen Herden.

Die Drüsen sind diffus und nicht lokalisiert befallen, im Gegensatz zu tuberkulösen Herden, eigentlich, wie mir scheint, ein sehr auffälliger Befund. Die Zusammensetzung aus den einzelnen Zellen kann sehr verschieden sein. In früheren Stadien wiegen manchmal die *L.* vor und fällt die Diagnose schwer.

Mit der Zeit erfolgt eine Vernarbung des entzündlichen Gewebes. Das bindegewebige Retikulum verdickt sich und wird hyalin. Die größeren Zellen nehmen mehr und mehr ab und bleiben nur da und dort in kleinen Nestern erhalten. Einzelne Streifen von *L.* sind noch erhalten zwischen dem kernarmen Bindegewebe. Das sind die sog. harten Lymphome, die fast ausschließlich nicht zu den Lymphozytomatosen, sondern zu den Granulomen gehören. Diese Bilder erinnern ungemein an die bei chronischer Tuberkulose in den Lymphdrüsen erfolgenden Indurationen.

Sehr häufig findet sich eine *Kombination* mit *tuberkulösen Herden* in den Lymphknoten, und gewisse histologische Bilder erscheinen dann auch dem Geübtesten schwierig zu deuten.

Ätiologie. Sternberg traf tuberkulöse Prozesse so häufig, 15 auf 18, daß er zuerst die Krankheit als eigenartige Tuberkulose gedeutet hat. Später aber ließ er wie Paltauf diese Ansicht wieder fallen. Fränkel und Much indessen konnten nur 1 mal auf 17 Fälle eine begleitende tuberkulöse Veränderung entdecken, fanden aber ein granuläres, antiforminfestes, aber nicht säurefestes Stäbchen, darstellbar bei verschärfter Gramfärbung, meist in geringer Zahl, und sind geneigt, dieses dem Tuberkelbazillus verwandte Stäbchen als Erreger der Krankheit anzusprechen.

In dieser Frage haben sich in letzter Zeit eine große Zahl von Autoren bemüht, namentlich unter Benutzung von Tierversuchen. Bei manchen Experimenten ist auch bei histologisch typischem Lymphogranulomgewebe eine Tuberkulose beim Versuchstier entstanden, so daß viele Autoren das Lymphogranulom nur für eine besondere Form der Tuberkulose erklären.

Gegenüber solchen Befunden muß aber immer darauf hingewiesen werden, wie oft bei Erkrankungen, die so ausgedehnt die Lymphknoten befallen und aufwühlen (s. auch Leukämie, S. 381), eine frische Aussaat von Tuberkelbazillen stattfindet, besonders auch sub finem vitae, und wie wir bei der Leukämie gesehen haben, braucht es dabei gar nicht zur Entwicklung von tuberkulösem Gewebe zu kommen.

Völlig zurückzuweisen ist jedenfalls die Auffassung, daß eine abgeschwächte Tuberkulose vorliege, wie das früher oft und in neuester Zeit nur noch vereinzelt (Herxheimer, Oskar Meyer) behauptet worden ist. Ich habe stets dagegen hervorgehoben, daß es ein maligneres Leiden überhaupt nicht geben kann und also eine solche Ansicht völlig unhaltbar ist, wo wir sonst so außerordentlich oft die gänzliche klinische Heilung schwerer Tuberkulosen kennen.

Die Muchschen Stäbchen sind von einzelnen Autoren fast regelmäßig (Fränkel und Much, Löffelmann, Kusunoki), von anderen seltener gefunden worden.

Amerikanische Autoren (Bunting, Yates, ebenso Negri, Mieremet) wollen die Reinkultur des Stäbchens als Corynebacterium Hodgkini erreicht

und damit bei Rhesusaffen positive Impferfolge erzielt haben, während Askanazy nur Mißerfolge bei Makakusaffen erzielte, ebenso wie viele andere Autoren (Aschoff, Fränkel) bei anderen Versuchstieren stets nur negative Befunde bekamen.

Fränkel rät zu größter Skepsis gegenüber den Angaben über positive Impfübertragungen auf Tiere, die von Lichtenstein, Sasaki bei Baumgarten, Schäffer verzeichnet worden sind.

Wenn bei Übertragungen auf Versuchstiere oft Tuberkulose entstanden ist, so lauten doch auch viele Angaben in dieser Beziehung völlig negativ wie diejenigen von Paltauf, F. Fischer, Yamasaki, Reed, Verploegh usw., oder doch nur für einen kleinen Teil der Versuche als gelungene Impftuberkulose (Hirschfeld), wie denn viele Autoren sich der Auffassung des Leidens als Tuberkulose völlig ablehnend verhalten (Conradi, Wulffius [beide Prozesse überall scharf getrennt, ebenso Lubarsch], Barrenscheen, Russel, Josselin de Jong, Negri, Mieremet) und ja auch Paltauf und Sternberg diesen Gedanken ganz haben fallen lassen. Jedenfalls sieht man bei Tuberkulose nie derartige Leukozytosen und Eosinophilien. Die Ansicht über bovine Tuberkulose (Sticker und Löwenstein, Steiger) hat keinerlei Anhänger und scharfe Ablehnung durch v. Baumgarten gefunden.

Es erscheint mir fraglos, daß außer dem Paltauf - Bendaschen Lymphogranulom noch *andere infektiöse Granulome* die Lymphknoten in ausgedehntester Weise befallen und vergrößern, mitunter aber histologisch schwer abgrenzbar sind. So gehört wohl das eigenartige Granulom von Dietrich, das im Laufe einer Myelose aufgetreten ist und in vielen Organen große Knoten gesetzt hat, nicht zu dem gewöhnlichen Lymphogranulom.

Ferner verfolgte ich über eine Reihe von Jahren eine Affektion mit enormer Vergrößerung der Kubital-, Axillar-, Zervikal-, Nacken-, Submentaldrüsen, ohne Beteiligung von Mediastinum und Milz, mit Leukozytose von 19 520 bis 13 875 und $37^2/_3\%-51\%$! Eos., wo die exzidierten Drüsen ein Granulom, aber ohne das typische Bild, ergeben haben. Die langdauernde weitgehende Besserung auf Röntgen, das Fehlen einer weiteren Ausdehnung aufs Mediastinum, das Ausbleiben der Kachexie, die bleibende enorme Eosinophilie und das klinische Bild des Prurigo ferox lassen es mir als gänzlich ausgeschlossen erscheinen, daß hier das Paltaufsche Lymphogranulom vorgelegen hätte. Die Patientin ist dauernd am Leben geblieben und war nie kachektisch.

Für fast jeden Kliniker bietet das Leiden etwas so Eigenartiges und Gesondertes, daß er entschieden für die *volle Selbständigkeit der Krankheit* eintritt (soeben auch wieder Kraus und Lubarsch) und von irgendeiner Form der Tuberkulose nichts wissen will.

Literatur des Lymphogranuloms.

Arndt, Dermatol. Zeitschr. **18**. 1911; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**, 432. 1912. — Aschoff, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1904. — Askanazy, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, Disk. ibid. 1921 S. 78 Disk. — Ztbl. f. path. Anat. **31**, 78. 1921. — Barbrock, Inaug.-Diss. Kiel 1890. — Barrenscheen, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 295. — Baumgarten, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **2**. 1899; Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28. — Beifeld, Americ. journ. 1918, S. 409. — Beitzke, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909, S. 224. — Bemmelburg, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **23**, 287. 1912. — Benda, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1904, Disk. — Bierich, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 128. — Billings, Journ. of the Americ. med. assoc. **61**, 2122. 1913. — Blackford, Surg., gynecol. a. obstetr. 1912, S. 34. — Bloch, Arch. f. Dermatol. **87**. 1907. — Blumberg, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**, 516. 1912. — Borsutzky, Inaug.-Diss. München 1919. — Bramwell, Clinical studies 1908 bis 1910. — Brauneck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **44**. — Brentano u. Tangl, Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 588. — Brooks, Proc. of the New York pathol. soc. 1904.

— Brückmann, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **2**. 1899. — Bruusgard, Arch. f. Dermatol. **106**. 1911. — Bunting, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1911, S. 114 u. 248; 1914, S. 173. — Bunting a. Yates, Journ. of the Americ. med. journ. **62**, 516. 1914. — Bürger, Inaug.-Diss. München 1896. — Caillian, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1911. — Catsaras, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 107. — Cauer, Inaug.-Diss. Berlin 1918. — Ceelen u. Rabinowitsch, Zeitschr. f. Tuberkul. **27** (gegen tuberkulöse Genese). — Chiari, Wien. med. Wochenschr. 1911, S. 523; Ziegl. Zentralbl. **22**. — Cignozzi, Rif. med. 1906, Nr. 32. — Claus, Inaug.-Diss. Marburg 1888. — Conradi, Festschr. d. Kölner Akad. 1915. — Cordua, Arb. a. d. pathol. Inst. Göttingen 1893. — Crowder, New York med. journ. 1900. — Cunningham, Americ. journ. 1915, S. 868. — Decastello, Mitt. h. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1913, S. 60; Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 669. — Degen, Inaug.-Diss. Greifswald 1886. — Delafield, Med. rec. 1887, S. 425. — Dickinson, Pathol. transact. **21**. 1870. — Diehl, Inaug.-Diss. Freiburg 1892. — Dietrich, Beitr. z. klin. Chirurg. **16**. 1896; Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27; Fol. haematol. A. **13**, 43. 1912 (postleukämisches Lymphogranulom). — Dreschfeld, Brit. med. journ. 1892; Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 1175 (heterogene Fälle). — Düring, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 76. 1918. — Eberstadt, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **15**, 79. 1914. — Ebstein, Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 31 u. 45. — Eichhorst, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **61**. 1898 (war keine Leukämie, sondern histologisch Lymphogranulom!). — *Fabian*, Arch. f. klin. Chirurg. **91**; Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 6; Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 43; *Ziegl. Zentralbl.* **22**, *Sammelreferat* (reiche Lit.!). — Falkenthal, Inaug.-Diss. Halle 1884. — Ferrari u. Cominotti, Wien. klin. Rundschau 1900, S. 1035. — Finzi, Rif. med. 1898. — F. Fischer, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 1901; Arch. f. klin. Chirurg. **55**; Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 220. — W. Fischer, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **55**, 1. 1912. — Fleischmann, Charité-Ann. **36**, 8. 1912. — Foa, Haematologica **1**, 17. 1920. — Fox, Arch. of dermatol. a. syphil. **2**, 578. 1920. — Fränkel, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912; Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 637; Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 167. — Fränkel u. Much, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **67**. 1910; Münch. med. Wochenschr. 1910 u. 1911, S. 1266; Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 41. — Frankenberger, Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. **48**, 161. 1914. — Friese, Fol. haematol. **14**, 455. 1913. — Geigel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **37**. 1885. — Glanzmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**, 52. 1915. — Goldmann, Ziegl. Zentralbl. **3**, 665. 1892. — Goppelt, Inaug.-Diss. Würzburg 1891. — Grätz, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 427. — Grosz, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. 1906. — Gruber, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1916, S. 411. — Gütig, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1067. — Haerle, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **11**, 345. 1912. — Harrison, Kongr. Zentralbl. **11**, 276. — Has, Inaug.-Diss. Würzburg 1899. — Hauck, Ziegl. Zentralbl. **29**; Inaug.-Diss. Würzburg 1919. — Hauser, Berl. klin. Wochenschr. 1889, S. 692. — Haushalter, Arch. de méd. des enfants 1904. — Hecht, Arch. f. Dermatol. **98**. — Hedinger, Schweiz. Rundschau f. Med. 1913, Nr. 11. — Heinz, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **10**, 383. 1912. — Henke, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 1113 (sei eine besondere Krankheit!). — R. Hertz, Arch. de méd. expérim. 1912, S. 756. — Herxheimer, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. usw. **2**. 1913. — Heuck, Arch. f. Dermatol. **113**, 417. 1912. — Hirschfeld, Dtsch. Klin.; Fol. haematol. **7**, 433; A. **15**, 183. 1913; Zeitschr. f. Krebsforsch. **16**. 1917; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 75; Charité-Ann. **36**, 573. 1912. — Hirschfeld u. Isaac, Med. Klin. 1907, S. 1580. — Hitschmann u. Stroß, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 21. — Hofbauer, Wien. med. Wochenschr. 1905, S. 86. — Hofmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 38. — Högler, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 769. — Hunter, Glasgow med. journ. 1912. — Hutchinson, Lancet 1904, S. 1404. — Huttenbauer, Jahrb. f. Kinderheilk. 1871. — Hüttig, Inaug.-Diss. München 1902. — Isaac, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 42; Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 699; Med. Klin. 1919, S. 358. — Iwanow, Allg. Wien. med. Zeitschr. 1907, Nr. 18. — Jakobsohn, Inaug.-Diss. Leipzig 1889. — Jaksch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 503. 1913; Prag. med. Wochenschr. 1913, S. 519. — Jesup, Proc. of the New York pathol. soc. 1912, S. 3. — Josselin de Jong, Fol. haematol. **10**, 134. — Isaac, Ergebn. Chir. **14**, 325, 1921. — Kanter, Ziegl. Zentralbl. 1894, S. 229; Inaug.-Diss. Breslau 1893. — Karßner, Arch. of intern. med. 1910. — Kaufmann, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **23**, 63. 1912. — Kephallinos, Wien. med. Wochenschr. 1905, S. 1146. — Kicninger, Inaug.-Diss. Tübingen 1916. — Kirschner, Inaug.-Diss. Würzburg 1908. — Klein, Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 31; Zentralbl. f. inn. Med. 1903, Nr. 34 u. 35; Gaz. lekarska 1912, S. 337. — Kloster u. Lic, Fol. haematol. 1906, S. 451. — Kniaskoff, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 166. 1913. — Kolisch u. Stejskal, Zeitschr. f. klin. Med. **27**. 1895. — Kraus, Zeitschr. f. Tuberkul. **19**; Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 30 u. Disk. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. **89**. — Kren, Arch. f. Dermatol. **130**, 549. 1921. — Laache, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**. — Lacronique, Inaug.-Diss. Lyon 1912. —

de Lange en Duker, Fol. haematol. **8**, 47. — Langhans, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **54**. — Lehndorff, Jahrb. f. Kinderheilk. **67**. — Lemon, Americ. Journ. **162**, 516, 1921. — Lichtenstein, Hygiea 1910, Nr. 5; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **202**; Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 284; Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **24**, 529. 1921 (Lungentuberkulose). — Lincoln, Boston med. journ. 7. V. 1908. — Löffelmann, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **24**, 367. 1912. — Lubarsch, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 30. — Luce, Med. Klin. 1911, Nr. 22. — Lyon, Americ. journ. 1919, S. 557. — Mayr, Inaug.-Diss. München 1913. — Merk, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**, 139. 1921. — Metz, Inaug.-Diss. Halle 1894. — E. Meyer, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1913. — Karl Meyer, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **22**, 443. 1920; Inaug.-Diss. Basel 1919. — Max. Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 831 (mit Amyloid). — Osk. Meyer, Fol. haematol. A. **15**, 205. 1913; Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **8**. — Osk. Meyer u. Kurt Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1463. — Michalitzke, Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 686. — Moritz, Fol. haematol. **10**, 135. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 2245. — Much, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1516. — Müller, Med. research. 1921, S. 325 (sei Sarkom!) — A. Müller, Inaug.-Diss. Zürich 1894 (Fall 1). — F. Müller, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen 8. 1914. — v. Müllern u. Großmann, S. 415. — *Naegeli*, Nothnagels Samml. 1913, *Monogr.*; Therap. Monatshefte 1909. — de Negri e Mieremet, Fol. haematol. **15**, 307. — Neß a. Teacher, Glasgow med. journ. 1909. — Nobl, Arch. f. Dermatol. **110**, 486. — Notthaft, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **26**. — Olivier, Journ. of med. research 1913. — Oppenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**. — Ortner, Wien. klin. Wochenschr. 1890, S. 677. — Paltauf, Lit. S. 416; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 59. — Partsch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**, 131. 1921 (abdominale Form, multiple Darmulzera). — Peiser, Med. Klin. 1913, Nr. 42. — Pel, Berl. klin. Wochenschr. 1885 u. 1887. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 7. — Puritz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **126**. 1891. — Ranke, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 503 (besondere Krankheit!). — Reckzeh, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 712; Charité-Ann. **29** (Fälle 9 u. 10); Zeitschr. f. klin. Med. **50**. 1903 (Fall 8). — Reed, Bull. of Johns Hopkins hosp. **10**. 1902. — Reinert, S. 258. — Renvers, Dtsch. med. Wochenschr. 1888, S. 753. — Reunert, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 907. — Ricker, Arch. f. klin. Chirurg. **50**. 1895. — Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 2196. — Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2382. — Roy, Ann. et bull. de la soc. de méd. de Gand 1908; Arch. internat. de chirurg. **3**. 1907. — Ruffin, Americ. journ. 1906. — Ruhemann, Med. Klin. 1906, S. 893. — Russel, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, 516. 1914. — Samsson, Inaug.-Diss. Straßburg 1917. — Satta, Haematologica **2**, 407, 1921. (abdominale Form). — Schäffer, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 26. — Schaumann, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **1**, 561. 1920 (Hautaffektion). — Scheel, Fol. haematol. **11**, 245. — Schlagenhaufer, Arch. f. Gynäkol. **95**. — Schmitz, Inaug.-Diss. Tübingen 1914. — Schottelius, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **185**. — v. Schrötter, Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 1110. — Schucht, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **26**, 157, 1921 (mit Amyloid). — Schur, Wien. med. Wochenschr. 1905, S. 2270; Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 123. — Schüßler, Ziegl. Zentralbl. **24**, 418. 1913. — Schütt, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**, 289. 1921 (eigene Affektion). — Schwabach, Inaug.-Diss. Leipzig 1899. — Schwenkenbecher u. Fischer, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 220. — Simmons, Boston med. journ. 1917, S. 819, 19. F. (Radium). — Simons, Journ. of med. research 1903. — Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **59** (Querschnittslähmung). — Steele, Boston med. journ. 1914, S. 123. — Steiger, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2129; Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 452. 1913. — Steinhaus, Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 12. — Steininger, Inaug.-Diss. Jena 1911. — Sternberg, Zeitschr. f. Heilk. **19**. 1908. Wiesbaden 1905. — Sticker, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **55**. 1910. — Sticker u. Löwenstein, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1468. — Stranz, Inaug.-Diss. Breslau 1878. — Strisower, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 16. — Symmers, Arch. of internal med. **4**. 1909. — Troje, Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 12. — Tschistowitsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 502; Fol. haematol. **7**, 167. — Tsunoda, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **204**. — Tuchmann, Inaug.-Diss. München 1912 (Ösophagusstenose). — Türk, Disk. zu Hofbauer u. Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 1073. — Vallette, Rev. méd. Suisse rom. 1921, S. 456 (Übergreifen auf Wirbelsäule). — Vaquez et Ribierre, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1900, S. 1191. — Verploehg, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1158. — Virchow, Geschwülste. Bd. II. S. 731! — Völkers, Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 36. — Wade, Journ. of med. research **29**, 209. 1913. — Wanner, Rev. méd. de la Suisse romande **33**. — Warnecke, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **14**. 1905. — Wassermann, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 694. — Wätzoldt u. Askanazy, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **3**. — Weber, Fol. haematol. **6**, 410; **10**, 127. — Weber a. Ledingham, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**. — Wechselmann, Arch. f. Dermatol. **87**. — Weinberg,

Med. Klin. 1918, Nr. 17; Zeitschr. f. klin. Med. **85**. — Weis u. E. Fränkel, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 295 (Vernarbung). — Weiskopf, Inaug.-Diss. Freiburg 1912. — Weißhaupt, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **1**. 1891. — Weßler a. Greene, Journ. of the Americ. med. assoc. 1920, S. 445. — Westphal, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **51**. 1892. — White a. Boycott, Journ. of pathol. a. bacteriol. **14**. — Wirz, Arch. f. Derm. **132**, 509, 1921. — Wulffins, Fol. haematol. **17**, 54. — Wunderlich, Arch. f. Heilk. 1858, S. 123. — Yamasaki, Zeitschr. f. Heilk. **25**, 1904. — Yates, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1914, S. 180. — *Ziegler*, Die Hodgkinsonsche Krankheit. *Monogr.* Fischer. Jena 1911. Spez. Pathol., in Kraus u. Brugsch **8**. 1915. — Zuppinger, Jahrb. f. Kinderheilk. **59**. 1904.

Das tuberkulöse Granulom. Tuberk. Pseudoleukämie.

Auch Tuberkulose kann durch außerordentliche Ausbreitung in fast allen Lymphknoten zu dem klinischen Symptomenkomplex der Pseudoleukämie führen und der Diagnose die größten Schwierigkeiten bereiten. Histologisch ist dabei das Bild ein verschiedenes und oft nicht ein typisches, so daß man an folgende 3 Formen denken muß:

1. Ausgedehnte Lymphknotenaffektion, fast überall typische Verkäsung. Dies ist gewöhnliche Lymphknotentuberkulose, nur sehr ausgebreitet.

2. Sehr stark ausgebreitete Affektion, geringe oder fehlende Nekrosen; erst histologisch ist die Ätiologie klar; typische Epitheloidzellentuberkel.

3. Makroskopisch und mikroskopisch nichts Sicheres für Tuberkulose, tinktoriell Tuberkelbazillen oder bei Impfung Tuberkulose.

Von tuberkulösem Granulom unter dem Bilde der Pseudoleukämie dürfte man nur bei generalisierter Granulomatose sprechen, also z. B. nicht in der Beobachtung von Askanazy (Lymphome im Mediastinum). Askanazy kommt aber das Verdienst zu, zuerst darauf hingewiesen zu haben, daß bei makroskopisch pseudoleukämisch aussehenden Drüsenvergrößerungen ohne Verkäsung und Nekrose doch der Tuberkelbazillus im Spiele sein kann.

Das klinische Bild dieses Leidens unterscheidet sich in manchen Fällen wenig vom malignen Granulom. Wie bei diesem zeigen sich erst sehr weiche, mit der Zeit durch Induration immer härter werdende Lymphknoten; dabei kann der ganze lymphatische Apparat von Beginn an mitbeteiligt sein, selbst mit Erkrankung der Kubitaldrüsen (so in meiner Beobachtung Inaug.-Diss. Chotinsky). Die Lymphdrüsen bleiben gegenüber der Haut und der Unterlage völlig verschieblich, wie ich in mehreren neueren Beobachtungen wiedergesehen habe. Gewöhnlich bestehen wenigstens zeitweise Fieber und Schweiße, ferner gibt der Urin oft Diazoreaktion und macht sich eine fortschreitende Kachexie bemerkbar.

Die Tuberkulinprobe ist wiederholt negativ ausgefallen, und doch war Tuberkulose vorhanden gewesen. Der Nachweis sicherer Tuberkulose in anderen Organen, z. B. in der Lunge, wird zwar gewisse Anhaltspunkte geben; unbedingt ausschlaggebend können sie nicht sein.

Eine knötchenförmige Ausbreitung in der Lunge ist in einer Beobachtung von Grawitz radiologisch festgestellt. Man muß sich aber daran erinnern, daß ähnliche Bilder auch beim malignen Granulom gesehen worden sind, so in eigener Beobachtung und daß das Grawitzsche Bild einer subakuten Miliartuberkulose der Lunge entsprechen könnte.

Diagnostisch zweifellos am weitesten führt die Exzision und histologische Untersuchung von Lymphknoten. Wenn die Befunde z. B. in einer Lymphdrüse vom Hals und von der Inguinalgegend Tuberkulose ergeben, dann ist wohl ein Zweifel nicht mehr möglich.

Blutbefunde. Mehrfach sind bei tuberkulösem Granulom starke Verminderungen der L. gefunden worden, so in eigener Beobachtung, dann von Reinert, Quincke, Nowak, Reckzeh, Biucliu. Auch bei Leukopenie war der $\mathfrak{L}$.-Prozentsatz niedrig. Wenn zwar Leukopenie öfters bei Tuberkulose vorkommt, so sind doch Fälle mit leichter Leukozytose bekannt, und ganz be-

sonders muß man sich daran erinnern, daß auch Lymphadenosen mit sehr niedrigen L.-Zahlen verlaufen können.

Eines meiner generalisierten Granulome, mit überall isolierten, nirgends verwachsenen Lymphknoten, dessen tuberkulöser Charakter in allen Lymphknoten nach der Sektion festgestellt werden konnte, zeigte stets L.-Verminderung 2—3—4000 (zahlreiche Zählungen innerhalb 2 Jahren); es gab Perioden von Ma.- und Eos.-Vermehrung, aber stets waren die $\mathfrak{L}$. auf wenige Hundert (300—500) reduziert. Ähnliche Leukopenie zeigen Fälle von Bäumler.

In der Beobachtung von Fabian betrug die L.-Zahl 3800, mit nur 5% $\mathfrak{L}$. und 92% N., in derjenigen von Grawitz prävalierten etwas die $\mathfrak{L}$. bei 3—4000 L.; ebenso zeigten die später von Fabian und Weinberg mitgeteilten Beobachtungen relative und absolute Lymphozytose, desgleichen die in jeder Weise sichergestellte Beobachtung von Domarus (52% $\mathfrak{L}$. bei zeitweise leicht leukopenischen L.-Werten). Auffällig war hier das sehr gute Allgemeinbefinden, die starke Tuberkulinreaktion und das Versagen von Arsen und Röntgen.

Stärkere Anämie kommt generalisierten tuberkulösen Granulomen selten (Fleischmann) zu; aber polychromatische und zahlreiche basophil punktierte Erythrozyten konnte ich beim Fehlen jeder Anämie feststellen.

Dieses verschiedene Verhalten der $\mathfrak{L}$. erklärt sich daraus, daß bei weitgehender Zerstörung der lymphozytenbildenden Gewebe natürlich eine starke Abnahme vorhanden sein muß, während bei herdweiser Lokalisation eher eine Reizung der $\mathfrak{L}$.-Produktion zu erwarten ist, ebenso bei Heilungstendenzen. Die gleichen Verhältnisse treffen wir auch bei den lokalisierten tuberkulösen Lymphknotenaffektionen, je nach dem Stadium und dem Grade der Zerstörung (s. Kapitel Tuberkulose).

Differentialdiagnostisch spricht eine L.-Abnahme eher gegen Lymphogranulom und für tuberkulöses Granulom, erhebliche Leukozytose stark für Lymphogranulom, und sie ist bisher nie bei tuberkulöser ausgedehnter Granulomatose gefunden worden.

Literatur.

Askanazy, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **3**. 1888. — Baumgarten, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28. — Bäumler, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 40. — Biucliu, Fol. haematol. 1904, S. 178. — Chotinsky, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — Domarus, Leukämie. Monogr. S. 485. — Fabian, S. 414 u. 427. — Fleischmann, Charité-Ann. **36**, 8. 1912. — Gärner, Inaug.-Diss. Göttingen 1918. — Lommatzsch, Inaug.-Diss. Leipzig 1919. — Nowak, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 463. — Reckzeh, Lit. S. 457. — Reinert, Lit. S. 258. — Quincke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**. 1902. — Walz, Pathol.-Tagung 1912. — Weinberg, S. 457 u. Hab.-Schr. Rostock 1917.

Das luetische Granulom der Lymphknoten.

Das luetische Granulom der tertiären Lues ist fast immer lokalisiert; es kommen aber doch auch weit ausgedehnte Drüsenaffektionen vor. Histologisch fällt die Abgrenzung des Leidens oft sehr schwer; die luetische Ätiologie kann daher fast nur aus dem Spirochätennachweis und dem Erfolg der Therapie erschlossen werden oder auch aus dem Mißerfolg einer Röntgenbehandlung in eigener Beobachtung.

Lymphknoten der tertiären Lues zeigen öfters auch Erweichung und Durchbrüche nach außen. Die Wunden wollen nicht heilen, bis spezifische Mittel herangezogen werden. Ein deutlicher Milztumor pflegt nicht zu fehlen. Die Leber ist groß und manchmal ausgesprochen druckempfindlich (luetische Perihepatitis). In anderen Fällen bleiben die Lymphknoten jahrelang groß und unverändert und gegenüber Haut und Unterlagen leicht verschieblich.

Der Blutbefund bot in einer neuen eigenen Beobachtung nichts Auffälliges. L. 6380. Immer viel Monozyten. $\mathfrak{L}$. vermindert oder zeitweise leicht vermehrt.

Auf spezifische Behandlung verschwinden die Lymphknoten „comme par enchantement“, wie die Franzosen sagen, die uns diese Form des Granuloms besonders zur Kenntnis gebracht haben. Diesen Erfolg der Behandlung sah ich auch in 2 eigenen Beobachtungen, in denen aber neben Milz- und Lebervergrößerung nur lokalisierte Drüsenschwellung bestanden hatte.

Literatur: Fasal, Arch. f. Dermatol. **103**, der die Literatur gesammelt hat, und genaue histologische Befunde bei Löwenbach, Arch. f. Dermatol. **48**. 1899; Lustgarten, Wien. med. Presse 1890, Nr. 25; Isaac, S. 465.

Die Megalosplenien und die Bantische Krankheit.

Bereits früher (S. 445) ist über lienale Formen des klinischen Symptomenkomplexes der Pseudoleukämie gesprochen worden; hier aber wollen wir eine Übersicht der großen Anzahl von Krankheiten geben, bei denen ein großer Milztumor das Krankheitsbild beherrscht.

I. *Lymphozytomatosen*, Wucherung von *L.*, Hyperplasien;

a) als aleukämische Lymphadenose ohne jede oder ohne nennenswerte Vergrößerung von Lymphknoten (S. 407).

Diagnostisch das wertvollste der Befund von starker prozentlicher Zunahme der *L.* und Auftreten atypischer *L.*

b) Lymphosarkomatose (Kundrat) der Milz, sehr selten (S. 445. Prinzing, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13**, 209. 1913).

c) Isoliertes Lymphosarkom unter dem Bilde des malignen Tumors der Milz mit Knotenbildung.

II. *Aleukämische Myelose* (S. 444, 378). Die Milz ist ein großer Tumor, von myeloischem Gewebe gebildet. Kein direkt leukämisches Blutbild, aber meist qualitative Veränderung im Sinne der Myelose, seltener erst bei Punktion Myelozyten.

III. *Anaemia pseudoleukaemica infantum.* Im wesentlichen myeloische (temporäre) Metaplasie der Milz, keine leukämische Wucherung (S. 348).

IV. *Polycythaemia megalosplenica.* Die Vergrößerung beruht auf enormer Blutüberfüllung und krankhafter Erythropoese der Milz (S. 472).

V. *Splenomegalie, Typus Gaucher.* Systemerkrankung des retikulo-endothelialen Apparates im ganzen Körper, besonders Leber, Milz, Lymphknoten mit Lipoideinlagerung, oft familiär, kongenital, äußerst chronisch (s. S. 466).

VI. *Isoliertes Lymphogranulom der Milz*, sehr selten, gewöhnlich einige abdominale Lymphknoten mitbeteiligt (S. 452).

VII. *Isolierte Milztuberkulose* kann das klinische Bild reiner lienaler Pseudoleukämie hervorrufen und jahrelang bestehen (eigene Beobachtung).

In einer anderen eigenen Beobachtung bestand ein sehr großer Milztumor mit unebener Oberfläche, Abmagerung, konstant hohes Fieber mit Morgenremissionen, geringe hämorrhagische Diathese, etwas Aszites. Dyspnöe.

R. 4,5, Hb. 70—80, L. 4000, fast nur N., 88, keine Eos., *L.* 10, Monoz. 2%, Fibrin sehr spärlich. So Befund kurz vor dem Tode. Sektion: enorme Milz mit zahlreichen verkäsenden Knoten mit vielen Tuberkelbazillen, sonst nur noch geringe Verkäsungen in einigen retroperitonealen und retrosternalen Drüsen.

S. im übrigen Bayer, Primäre Milztuberkulose (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **13**. 1904), Douglas (Americ. journ. **147**. 1914), Lorey (Beitr. z. Klinik der Tuberkul. **24**, 235. 1912), Winternitz (Arch. of internal med. 1912, S. 680, Lit.!).

VIII. *Bantische Krankheit*, angeblich primäre toxische Fibroadenose der Milz, sehr spät erst Leberzirrhose. Toxische Anämie (S. 461ff.).

IX. *Megalosplenie bei Cirrhosis hepatis*, öfters als präzirrhotische Milzschwellung, besonders bei Jugendlichen. Pulpahyperplasie.

X. *Milztumor bei perikarditischer Pseudoleberzirrhose* nach Polyserositis.

XI. Oft sehr großer *Milztumor* bei *chronischer Pfortaderthrombose.*

Literatur: Bittorf, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1918. — Eppinger, Lit. S. 346. — Goldmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1542. — Gruber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**. — Hirschfeld 1915 u. Ziegler 1914, Lit. S. 465 u. 466. — Kleinschmidt, Monatsschr. f. Kinderheilk. **13**. 1916. — Lindborn, Fol. haematol. **18**, 23. — Risel, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. 1909. — Türk, Vorlesungen 1912. — Versé, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**. 1910. — von der Weth, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1385. — Winkler, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **17**. 1915. — Mehrere eigenen Beobachtungen.

XII. *Megalosplenie* bei *hämolytischer Anämie* und hämolytischem Ikterus. Durch Blutuntergang entstandener Milztumor (s. S. 339ff.).

XIII. *Megalosplenie bei gewissen hämorrhagischen Diathesen*, wobei nach Annahme mancher Autoren die Hyperaktivität der Milz zu L.- und Blutplättchenzerstörung führt (thrombolytische Splenomegalie [Kaznelson], essentielle Thrombozytopenie und Aleukie [Frank], s. S. 360—362).

XIV. Megalosplenie bei hypoplastischer Konstitution (auch ohne Veränderungen im Pfortadergebiet).

XV. *Isolierter chronisch infektiöser Milztumor.* Entzündliche Hyperplasie. Sehr große Milztumoren nach Überstehen von Malaria, Recurrens, bei Kala-azar (Leishmaniosis), bei der kindlichen Megalosplenie durch Leishmania von Pianese, bei Schistomiasis japonica, bei chronischer Lues. Hierher (?) die mitunter enormen Milzschwellungen bei Rachitis, die später vollkommen sich zurückbilden.

Bei Differentialdiagnosen ist ferner zu berücksichtigen Wandermilz, Milzvenenthrombose (Edens), kongenitale Hypoplasie der Leber und offene Vena umbilicalis (Baumgarten). Neoplasmen der Milz, Echinokokkus und Zystenbildung der Milz. Wegen Anaemia splenica Griesinger und Anaemia splenica Strümpell s. 2. Aufl. S. 556.

Bei so vielen Möglichkeiten ist daher oft die Diagnose des Leidens, das einer Megalosplenie zugrunde liegt, recht schwer.

Aus den sehr chronischen, ätiologisch ungeklärten Megalosplenien hat *Banti* versucht, einen bestimmten *Symptomenkomplex* als etwas Besonderes herauszuheben und auf primäre Veränderungen der Milz zurückzuführen. Die früheren Schilderungen des Autors lauteten:

Zuerst anämisches Stadium von 3—5, aber auch von über 10 Jahren Dauer. Der große glatte Milztumor wird dabei zufällig gefunden. Nicht selten Fieberanfälle in längeren und ungleichen Intervallen. Die Zahl der L. und der einzelnen Arten wurde von Banti als normal bezeichnet. Es folgt ein Übergangsstadium von einigen Monaten, in dem sich Ikterus und Magen-Darmstörungen einstellen. Das dritte aszitische Stadium mit stärkerem Ikterus, Fieber, fehlender Leukozytose, schwerer Anämie, dauert $^1/_2$ bis 1 Jahr, endigt oft unter schweren Darm- und Magenblutungen. Sektion: starke Sklerose der Milzgefäße, Untergang der Malpighischen Körper, Induration der Pulpa, starke Pfortadersklerose, atrophische Zirrhose der Leber, interlobulär und nie sehr hochgradig. Lymphknoten unverändert.

Diese Affektion komme vorwiegend bei Jugendlichen vor; eine Ätiologie lasse sich nicht feststellen, und es fehlen die bei gewöhnlicher Zirrhose angeschuldigten Faktoren, namentlich Alkoholismus.

Nach Banti ist eine chronische Vergiftung mit der Milz als Ausgangspunkt die Ursache; daher trete die Endophlebitis der Milzvene zuerst und oft allein auf. In den früheren Stadien fehle jede Leberaffektion, und es entstehe diese erst durch den chronischen Durchgang der Gifte durch die Pfortader. Als kausale Therapie hat daher Banti die Splenektomie empfohlen. Da darauf Besserungen und Heilungen eingetreten sind, so erblickt Banti gerade hierin einen schlagenden Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie.

Später hat Banti auf Grund von 50 eigenen Fällen (32 Frauen, 18 Männer) seine Anschauung weiter präzisiert.

In der ersten Periode könne in einzelnen Fällen eine Anämie fehlen, die zweite daure oft weit länger als 1—$1^1/_2$ Jahre; in ihr ist die Leber groß, der Urin konzentriert, enthält Urobilin, die Haut wird schmutziggelb. Gegen Ende der zweiten Periode fängt die Leber an kleiner zu werden; Harpunierungen zeigen beginnende Bindegewebswucherung.

Auch die dritte Periode läßt Banti jetzt viel länger andauern; er erklärt selbst, sie „gleiche vollkommen der atrophisch-alkoholischen Zirrhose“.

Banti gibt Remissionen und sogar echte Heilung nach peritonitischen Entzündungen und der Ausbildung eines Kollateralkreislaufes an (!).

In sehr eingehender Weise belegt Banti die *Blutveränderungen*:

Osmotische Resistenz der R. normal, zweimal Hyperglobulie, doch waren die R. blaß und der F.-I. stets, besonders bei schweren Anämien, niedrig. Normoblasten sah Banti nie, Polychromasie sehr selten.

Weitaus am häufigsten L.-Verminderung, nur selten und zeitweise normale Zahl, nie Werte über 10 000. Myelozyten fehlen. Bei Leukopenie hauptsächlich Abnahme der N.; bei den höheren Zahlen sind N. und Monoz. hoch. Letztere seien in jedem Falle vermehrt, selbst bei extremer Leukopenie in absoluten Zahlen wenigstens normal. *L.* und Monoz. schwanken ganz „unabhängig" und absolute Lymphozytose fehlt stets.

Die *anatomisch-histologischen Befunde* sind nach Banti:

Milz: Retikulum verdickt ohne jede Zellreaktion, intervaskuläre Stränge verbreitert, venöse Sinus kleiner, Endothelien aufgequollen, öfters Riesenzellen. Stärkste Fibroadenose der Follikel, Beginn von den Arterien aus, deren Wand hyalin wird. Degeneration der Follikelzellen, nie Blutpigment. Die Fibroadenie der Milz ist ganz entwickelt, bevor Veränderungen in der Leber eintreten.

Leber: erste Periode normal, zweite Periode sklerosierende Endophlebitis der Vena portarum, dann Hyperplasie des Bindegewebes in den Interstitien. Drittes Stadium wie alkoholische Zirrhose. Nie Siderosis.

Knochenmark rot, auch in den Röhrenknochen. Lymphknoten normal, mit Keimzentren.

Banti schließt aus diesen Befunden auf ein infektiös-toxisches Agens, das von der arteriellen Blutbahn aus in die Milz komme, Degeneration der Pulpa und der Follikel, aber nie Entzündung erzeuge. Die Anämie, die Kraftlosigkeit der Patienten und die Zirrhose sind toxogen; rechtzeitige Milzexstirpation verhindere die Lebermitbeteiligung oder halte sie auf, selbst wenn schon Veränderungen da sind. Hauptbeweis seien die 20 Heilungen von 36 operierten Fällen.

Eine hämolytische oder angiocholitische Entstehung des Leidens ist zweifellos ausgeschlossen, darin hat Banti sicher recht. Gegen eine primäre atrophische Zirrhose spricht nach Banti das Fehlen der Ätiologie und der histologische Milzbefund. Die primär zirrhotische Milz zeige starke Blutstauung, die bei Bantischer Krankheit stets vermißt werde; ferner sei bei Zirrhose die Fibroadenose nicht so diffus und gleichmäßig und der Follikelapparat nicht teilweise oder ganz sklerotisch.

Durch diese späteren Mitteilungen von Banti wird die ganze Frage vom klinischen Gebiet stark abgerückt, und Banti hat wesentliche Modifikationen des klinischen Verlaufes zugegeben, so daß dieser gegenüber früher noch unbestimmter sich skizziert. Entscheidend ist offenbar erst das histologische Bild der Milz.

Die Nachprüfungen haben aber die spezifische Natur der Veränderungen sehr erschüttert. Insbesondere belegt dies die Studie von Mennet in sehr eingehenden eigenen und Literaturstudien. Vieles ist in Publikationen als Banti angesprochen worden, das weder klinisch, noch nach dem histologischen Bilde der Bantischen Darstellung entspricht. Wenn ich mir z. B. Präparate solcher Fälle zeigen ließ, so war ich besonders erstaunt über die geringen Veränderungen an den Follikeln, so daß nur ganz uncharakteristische absolut unbeweisende Befunde vorlagen.

Bereits wird aber schon versucht, auch Fälle ohne Fibroadenie, ja selbst mit großen Follikeln, trotz enorm langer Dauer als echten Banti zu deuten (Hirschfeld), wodurch dann freilich jeder sichere Boden unter den Füßen schwankt.

Mennet weist besonders auf die großen Abweichungen im histologischen Bilde hin. Oft finde man nur eine Vermehrung der Gitterfasern; die Riesenzellen traf er nie, ja die neueren Abbildungen von Banti selbst seien nicht überzeugend, und die Fibrosis der Follikel nicht zu unterscheiden von ähn-

lichen, nur gewöhnlich etwas geringeren Prozessen bei Leberzirrhose. Histologisch bestehe keine Möglichkeit einer klaren Abgrenzung.

In neuester Zeit glaubt Eppinger die Selbständigkeit der Bantischen Krankheit retten zu können, in der Annahme, daß echter Banti nur in Italien, Albanien und am Mittelmeer, nicht aber in deutschen Landen entstehe, und zum echten Banti histologisch die Fibroadenie der Follikel von der Arterie, nicht wie bei anderen Fällen von der Peripherie aus beginne.

Ich verweise auf die eingehenden schönen Studien in dem Werke von Eppinger (hepatolienale Erkrankungen). Ob freilich eine solche minimale histologische Differenz eine grundsätzliche Bedeutung hat, erscheint mir vorläufig doch recht zweifelhaft.

Die *klinische Diagnose* der *Bantischen Krankheit*, bei der Milzexstirpation gefordert wird, gegenüber Fällen von kongenitaler Leberlues oder atrophischer Zirrhose oder Megalosplenien bei schwerer Anämie und bei klinisch nicht erkennbarer Leberzirrhose (Mennet) mit starker Sklerose der Pfortader, ist, um wenig zu sagen, in vielen Fällen unmöglich.

Zunächst gleicht schon die ganze Entwicklung des Leidens ungemein einer Leberzirrhose, bei der große initiale Milztumoren bereits früher schon wohlbekannt und als präzirrhotische bezeichnet worden waren. Der Ikterus, der Aszites, die finalen Blutungen entsprechen vollkommen gewöhnlichen Symptomen der Zirrhose.

Der chronische Verlauf ist an sich nichts Besonderes, und ich kenne eigene und fremde Beobachtungen, in denen Lues die zweifellose Ursache gebildet hat und der Stadienverlauf des Leidens und die Symptome in allen Einzelheiten diejenigen der Bantischen Affektion waren. Lediglich die Leberveränderungen unterschieden sich durch Narben und Einziehungen.

Auffallende Besserungen nach Milzexstirpation bei sicherer Lues wird öfters berichtet. Trotzdem erfolgte der Tod. Unlängst gab auch Mayo drei wunderbare „Heilungen" bei luetischer Megalosplenie bekannt.

Besserungen sind auch auf Milzentfernung bei Leberzirrhose wohlbekannt. Bei Mennet trat auch erst auffällige Besserung, nach 8 Monaten aber der Tod ein.

Weil ein klarer Unterschied der Krankheit gegenüber gewöhnlicher Leberzirrhose nicht besteht, lehnen die meisten Vertreter der pathologischen Anatomie (Marchand, Chiari, Baumgarten) und viele Kliniker (Eichhorst, Minkowski, Albu, Hochhaus) die Bantische Krankheit als etwas Besonderes ab; lediglich Senator, Grawitz und Umber treten von deutschen Autoren für die Bantische Auffassung ein.

Daher sprechen viele Autoren (Hirschfeld, Ghon, Ziegler, Paulicek, Luce, Seiler, Wilson, Scott-Warthin) von Bantischem Symptomenkomplex, verursacht durch verschiedene Leiden, deren Natur klinisch oft unklar bleibt.

Immer mehr wird in letzter Zeit die *chronische Entzündung der Pfortader* oder ihrer Äste von den Autoren (z. B. Türk, Hirschfeld, eigene Beobachtung, Goldmann, Scott-Warthin, Mennet, Versé) mit der Entstehung des Bantischen Bildes in Zusammenhang gebracht, so daß die Milzveränderung eine sekundäre wäre, wofür ich auch stets eingetreten bin. Sklerose an sich ist überhaupt eine unspezifische Veränderung.

Vor einigen Jahren hat Umber als klinischen Beweis des Vorliegens echter Bantischer Krankheit einen durch Stoffwechseluntersuchungen festgestellten toxogenen Eiweißzerfall angesprochen, der sofort mit der Splenektomie aufhört. Ich habe sofort (s. 2. Aufl. S. 586) gegen diese Überschätzung chemischer Analysen zur Aufklärung einer solchen Pathogenese protestiert und die Beobachtung von Umber als ganz unbeweisend hingestellt. Heute sind allgemein die Angaben und Auffassungen von Umber zurückgewiesen.

Auch eingehende Blutuntersuchungen geben keine Anhaltspunkte für echte Bantische Affektion. Leukopenie kommt zahlreichen Erkrankungen mit Milztumor zu und findet sich auch bei atrophischer Zirrhose wie auch bei kongenitaler Lues und luetischer Schrumpfleber recht häufig. Sie scheint bei vielen Erkrankungen mit stärkeren Sklerosen der Pfortader und daraus hervorgehenden Beeinflussungen der Milz vorzukommen.

Z. B. eigene Beobachtung, 18jähriges Mädchen. Hb. 60—75, L. 1600—3700, N. 66, *L*. 18, Eos. 11, Monoz. 5%.

Reichliche Monozyten geben keinen Beweis für oder gegen Banti.

Von einzelnen Autoren sind Besserungen und Heilungen unter Röntgentherapie gesehen worden (Bramwell, Haring, Zamboni). Hier kann aber sicher nicht echter Banti vorgelegen haben. Andererseits wird auch jede Röntgenbesserung in Abrede gestellt (Urbino).

Fraglos haben die Forschungen der letzten Jahre nichts für die selbständige Stellung einer primären Milzerkrankung beim Bantischen Symptomenkomplex ergeben, ja die meisten und erfahrensten Hämatologen (Ziegler, Türk, Naegeli, ähnlich Hirschfeld) geben an, nie einen Fall gesehen zu haben, bei dem klinisch und nach der Sektion „Bantische Krankheit" hätte diagnostiziert werden müssen. Auch die Studien von seiten der pathologischen Anatomie lauten immer entschiedener völlig ablehnend (Mennet). Ich vertrete auch diesen Standpunkt und bin immer mehr davon überzeugt, daß *ätiologisch sehr verschiedenartige chronische Entzündungen der Pfortader* das Bild erzeugen und sekundär eine an sich uncharakteristische Sklerose der Milz bedingen. Das Primäre liegt also in der Pfortadererkrankung. Ganz sicher beruhen viele scheinbare Operationserfolge auf Verwechslungen mit hämolytischer Megalosplenie, mit luetischer oder zirrhotischer Milzvergrößerung und anderen Leiden, und ich möchte daher heute die Auffassung von Banti ablehnen und nur zugeben, daß es eine große ätiologische Vielheit gibt, die ein einigermaßen ähnliches Bantisches Symptomenbild erzeugt.

Literatur über Megalosplenien und Bantische Krankheit.

Albu, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 19, 20. — Armstrong, Brit. med. journ. 1906, S. 1273. — Askanazy, Beitr. z. path. Anat. **69** (Tuberk.) — Aspelin, Hygiea 1904; Wien. med. Presse 1905. — Bahrdt, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 924. — *Banti*, Arch. soc. d'anat. patol. Firenze 1883; Sperimentale **48**. 1894 u. 1905; Policlinico 1898, Nr. 5; 1911, S. 954; *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **24**. 1898; Sem. méd. 1894, Nr. 40; *Fol. haematol. A.* **10**, 33. 1910 (Lit.!). — Baumgarten, Wien. med. Wochenschr. 1906, S. 2050; Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **6**. 1907. — Bayer, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **22**. 1910; **27**, 311. 1913. — Bengue, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1249 (Bildungsfehler). — Bérard, Bull. méd. 1896 (Splenektomie, Heilung). — Bierring u. Enfin, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906, S. 1149. — Billroth, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **23**. 1862 (ein Fall vielleicht Banti). — Bleichröder, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 361. — Bleier, Wien. med. Wochenschr. 1905. — Borchardt, Beitr. z. klin. Chirurg. **95**. 1914. — Borelius, Kongr. Zentralbl. **13**, 453. — Borrmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **59**. 1897. — Bozzolo, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 2028. — *Bozzolo e Micheli, Monogr.* Le splenomegalie primitive. Torino 1910. — Bramwell, Clinical studies 1905. — Breuer, Wien. klin. Wochenschr. 1902, S. 856. — Brugsch, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2416; Med. Klin. 1905, Nr. 23. — Bruhl, Arch. gén. de méd. 1891; Gaz. des hôp. civ. et milit. 1891. — van Buren Knott, Journ. of the Americ. med. assoc. 1909 (Splenektomie, Heilung). — Cannata, Rif. med. 1910. — Caro, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 1175 (Splenektomie, Heilung). — Carstens, Journ. of the Americ. med. assoc. 1904, S. 980. — Cauchois, Inaug.-Diss. Paris 1908 („Banti" und Pylethrombose). — Cauvin, Thèse. Bordeaux 1903. — Chalier, Kongr. Ztbl. **19**, S. 104. — Cheinisse, Sem. méd. 1903. — Chiari, Prag. med. Wochenschr. 1902, Nr. 14; Straßb. med. Zeitschr. 1910. — Collins, Brit. med. journ. 1915. — de Cristina e Cannata, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **55** (Leishmania). — Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1613. — Damato, Zeitschr. f. klin. Med. 1905. — Dock u. Warthin, Americ.

journ. 1904. — Dollinger, Jahresber. f. Chirurg. 1903. — Edens, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **18.** 1907. — Einhorn, Arch. f. Verdauungskrankh. **12.** — Elischer u. Engel, Zeitschr. f. klin. Med. **67.** — Erbkamm, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 39 (?). — D'Espine, Arch. f. Kinderheilk. **50.** 1913; Rev. méd. de la Suisse romande 1913, S. 357. — Evoli, K. Zentralbl. **7,** 199. — Ferrarini, Sperimentale 1904. — Fichtner, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1376. — Field, Americ. journ. 1903. — Finkelstein, Jahrb. f. Kinderheilk. **66.** 1907. — Flammer, Beitr. z. klin. Chirurg. **50.** 1906. — Foà, Sperimentale 1905. — Fuß, Americ. journ. 1911 (= Milztuberkulose). — Gaukler, Inaug.-Diss. Paris 1905; Journ. de pathol. et de physiol. 1904. — Gerhardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 521 (Lues schwere Anämie). — Gibson, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1. — Giffin, Americ. journ. 1913, S. 781; 1916 (3 luetische Megalosplenien, großer Erfolg der Milzentfernung). — Gilbert et Lereboullet, Rev. de méd. 1904, S. 893; II. franz. Kongr. f. inn. Med. 1910. — Glatzel, Inaug.-Diss. Erlangen 1905. — Goebel, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 890; Klin.-therap. Wochenschr. 1913, S. 73. — Goetz, Rev. de méd. 20. VI. 1910. — Grosser u. Schaub, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 76. — Grützner, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **85,** 131. 1913. — Haring, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 696. — Harris u. Herzog, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **59.** 1901. — Hartmann, Fol. haematol. **20,** 151. — Hartwich, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1087. — Hedenius, Zeitschr. f. klin. Med. **63.** — Herrik, Ann. of surg. **59,** 690. 1914. — Heß, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 7. — Hirschfeld, Dtsch. Klin. S. 325; Spez. Pathol., in Kraus u. Brugsch **8.** 1915. — Hocke, Prag. med. Wochenschr. 1901; Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 16. — Hochhaus, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1410. — Hutchinson, Lancet 1904; Fol. haematol. **16,** 222. — Isaac, Schmidts Jahrb. **315.** 1912, S.-Ref.; Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 42. — Jaffe, Chirurg.-Kongr. 1906, Berlin; Wien. med. Wochenschr. 1906. — Jaksch, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 15; Zentralbl. f. inn. Med. 1918 (= Milztuberkulose). — Jehle, Wien. med. Wochenschr. 1905, S. 295. — Jemma, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100;** Rif. med. 1910 (Leishmania). — Jordan, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11.** 1903. — Kartulis, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **64.** — Kast, Wien. med. Wochenschr. 1903, Nr. 10; Prag. med. Wochenschr. 1903, Nr. 20. — Kettle, Journ. of pathol. a. bacteriol. **23, 413.** 1920. — Khalatoff, Inaug.-Diss. Genf 1911. — Kirkovic, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 3. — Kleeblatt, Arch. f. klin. Chirurg. **112** (zusammenfassende Arbeit über Splenektomie); Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1291. — Klemperer u. Mühsam, Berl. klin. Wochenschr. 1012, Nr. 22. — Klopstock, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187.** 1907; Berl. klin. Wochenschr. 1911. — Kohler, Inaug.-Diss. Leipzig 1913. — Kretz, Naturf.-Vers. Breslau 1904. — Krull, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28.** 1915. — Krumbhaar, Americ. journ. 1915, S. 227. — Labbé, Journ. de méd. de Paris 2. V. 1908. — Lacouture, Journ. de méd. de Bordeaux 1913. — Léon-Kindberg, Ann. de méd. 1914. — Levison, Ann. of surg. 1913. — Lichty, Journ. of the Americ. med. assoc. 1904, S. 528. — Lindt, Prag. med. Wochenschr. 1912, S. 39. — Lommel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109,** 174. — Lossen, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **13.** 1904 (Lit. besonders auch italienische Autoren). — Luce, Med. Klin. 1910, Nr. 14. — Malfing, Inaug.-Diss. Heidelberg 1916. — Maragliano, Gazz. d. osp. e d. clin. 1898. — Marchand, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 463; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1903. — Marchis, Riv. crit. di clin. med. 1909. — Mayo, Journ. of the Americ. med. assoc. **64,** 716. 1916; **77,** 34, 1921. — Mennet, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227,** 1920. — Micheli, Arch. per le scienze med. **33.** 1909; Fol. haematol. **10,** 177; Riv. crit. di clin. med. 1903. — Momm, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 791. — Mosse, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 2245. — Moynihan, Brit. med. journ. 1921, S. 114 (Übersicht. 73 Fälle. DD. gegen Ulkus). — Müller, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2316. — Naegeli, Schweiz. Korrespbl. 1904, S. 279. — Nager, ibid. — Nager u. Bäumlin, Beitr. z. klin. Chirurg. **56.** 1907. — Naunyn, Naturf.-Vers. Breslau 1904. — Neuberg, Zeitschr. f. klin. Med. **74;** Inaug.-Diss. Bern 1912. — Norris u. a., Americ. journ. 1917, S. 893. — Oettinger u. Fiessinger, Rev. de méd. 1907. — Oettinger u. Marie, Fol. haematol. **12,** 321. — Okadu, Inaug.-Diss. München 1912. — Osler, Americ. journ. 1900; Edinburgh med. journ. 1899, S. 441; Brit. med. journ. 17. X. 1908. — Ostrobin, Fol. haematol. **15,** 77. — Paulicek, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 46; Fol. haematol. O. **9,** 475. — Pentmann, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **18.** 1915. — Perussia, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1482. — Petrina, Fol. haematol. **7,** 138. — Pianese, Atti d. accad. Napoli 1909 (Leishmania). — Peacocke a. Scott, Lancet 1903. — Pribram, Prag. med. Wochenschr. 1902, Nr. 9. — Quénu et Duval, Rev. de chirurg. **23.** 1903. — Reinhardt, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1685. — Ridder, Charité-Ann. 1911. — Risel, Dtsch. med. Wochenschr. 1909. — Rolleston, Brit. med. journ. 1903. — Rossi, Clin. chirurg. 1910. — Rubinato, Fol. haematol. **4,** 198, Suppl. — Rummo, Rif. med. 1907. — Sanford a. Dolley, Americ. journ. 1905 (starke Anämie, Wandermilz, Exstirpation, Tod). — Schabad, Fol. haematol. **10,** 189. — Schiassi,

Fol. haematol. 6, 318. — Schlesinger, Wien. med. Wochenschr. 1904, S. 2338. — Schmidt, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 625. — Schreiber, Inaug.-Diss. Kiel 1903. — Schupfer, Gazz. d. osp. e d. clin. 1908, Nr. 8 (Polyglobulie!). — Scott, Americ. journ. 1903. — Scott u. Warthin, Intern. clinics 1910. — Seiler, Schweiz. Korrespbl. 1911, Nr. 31. — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 46; Dtsch. Klin. 3. 1903; Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1904, Nr. 9. — Silvestrini, Riv. crit. di clin. med. 1901. — Simon, Arch. de méd. expérim. 1907, S. 326. — Simmonds, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 16; Journ. of infect. dis. 1908; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 207. 1912.— Sippy, Americ. journ. 1899. — Skutetzky, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12 (Polyserositis!). — Sluka u. Zapfl, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 96; Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1072 (Kala Azar). — Springthorpe, Lancet 1904. — v. Stark, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1571. — Steiger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 121. — Steinhauer, Med. Klin. 1912, Nr. 51. — Stirling, Kongr. Zentralbl. 10, 630. — Strauß u. Rohnstein, S. 295. — Strickland, Hodgson a. Anderton, Lancet 1904. — Suntheim, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 2813. — Sutherland a. Burghard, Lancet 24. XII. 1910. — Tansini, Arch. f. klin. Chirurg. 67. 1902. — Taylor, Lancet 1904. — Thiehl, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 84. 1906. — Torrance, Ann. of surg. 1908, Nr. 1. — Tschistowitsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 502 (Lues!). — Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 55. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1478. — Ungar, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 10. — Urbino, Arch. intern. chirurg. 5, 247. 1912. — Vallardi, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1483. — Voit, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 6—8. — Wentworth, Boston med. a. surg. journ. 1901 (ausgezeichnete Kritik!). — Weil et Clerc, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1905; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1. VI. 1904. — Weth, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1385 (Pfortaderthrombose). — Wilson, Ann. of surg. 16, 240. 1913. — Zamboni, Policlinico 1908. — Zancan, Fol. haematol. 10, 182. — Ziegler, Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. 8. 1914. — Zuberbiller, Fol. haematol. 6, 313.

Splenomegalie Typ Gaucher.

Gaucher hat im Jahre 1882 auf Komplexe endothelähnlicher Zellen als Eigentümlichkeit großer Milztumoren aufmerksam gemacht. Diese Zellen sind ungewöhnlich groß, 20—40 μ, haben blasse Kerne, und Gaucher stellte zunächst die Diagnose Epitheliome primitif de la rate, zog dieselbe aber später zurück und sprach von Bindegewebshyperplasie. Ähnliche Beobachtungen sind von Bovaird, Schlagenhaufer, Picou, besonders aber von Brill und Mandlebaum mitgeteilt worden. Das prinzipiell Wichtige aber ist das Vorkommen solcher Zellkomplexe nicht nur in der Milz, sondern auch in Leber, Lymphknoten und Knochenmark. Es liegt also eine Systemaffektion vor. Dadurch und durch die eigenartigen Zellen ist die Krankheit als etwas Besonderes charakterisiert.

Freilich kommen ähnliche Zellen in Milztumoren der verschiedensten Genese vor und werden gewöhnlich als Wucherungen der Lymphendothelien gedeutet (Stilling, Sasuchin bei Rachitis, Bovaird bei Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten, Ribbert in entzündlichen Lymphknoten, Paulicek bei eigenartiger Milzaffektion). Auch für viele der als Banti angesprochene Beobachtungen werden ähnliche Zellen erwähnt und als Endothelwucherungen gedeutet (Senator, Harris und Herzog, Lossen, Rolleston usw.). Es liegt indessen doch nicht Identität vor. Die Schilderungen von Bovaird und Schlagenhaufer betreffen weitaus größere Zellen.

Die Affektion wird sehr oft von seiten der pathologischen Anatomen als Endotheliom aufgefaßt (Helly, Hämop. Organe S. 52). Die Annahme eines Endothelioms ist aber haltlos, da ein solches ganz andere Metastasierung aufweisen und in der Leber nach Art eines malignen Tumors die Azini infiltrieren müßte. Ferner spricht entscheidend gegen diese Auffassung der enorm chronische Verlauf und das familiäre Auftreten. Schlagenhaufer konnte die Endothelien auch ganz gut von diesen Zellen unterscheiden.

Marchand gibt an, daß die Zellen nur durch Einlagerung einer fremdartigen Masse so groß seien, die Kerne aber relativ klein.

Heute ist die Auffassung allgemein, daß es sich um die Zellen des retikuloendothelialen Apparates handelt, in die lipoide Stoffe eingelagert sind; daher die weite Ausbreitung des Prozesses im Körper.

Das *klinische Bild des Leidens* ergibt einen sehr großen Milz- und einen ungewöhnlich großen Lebertumor, eine ockerbraune Verfärbung der Haut, die gewöhnlich auf Gesicht, Nacken, Hände beschränkt ist, dazu eine eigenartige gelbliche Verdickung der Konjunktiven auf beiden Seiten der Kornea, ähnlich einer Pinguikula. Hämorrhagische Diathese, besonders große Neigung zu Nasenbluten und zu Petechien ist ausgesprochen vorhanden, und nicht selten bildet sich eine starke Anämie aus. Vereinzelte Fälle bieten zwar normales Blutbild (Nixon), die meisten verraten aber starke Anämie, z.B. Downes Hb. 49, R. 3,84, L. 1400—900, Mandlebaum Hb. 35, R. 2,2, L. 500. Die Leukopenie mit Reduktion aller L.-Arten ist immer auffällig stark. Im Urin findet sich viel Urobilin, nie Gallenfarbstoff. Ikterus fehlt stets, Aszites ist sehr selten.

Der *Beginn* setzt in frühester Jugend ein, und das Leiden führt nach einer Reihe von Dezennien zur Kachexie. Fast immer handelt es sich um ein kongenitales, nicht hereditäres, aber familiäres Leiden.

Die Diagnose legt darauf und auf den ungewöhnlich großen Lebertumor, auf die ockerfarbene Pigmentation, die Anämie und den eminent chronischen Verlauf den Hauptwert. Bernstein hat die Diagnose durch Milzpunktion und Nachweis der großen Zellen besonders erhärtet.

Die Splenektomie ist mehrfach ausgeführt worden. Eine Reihe von Kranken starb darauf; bei anderen wurde jetzt die Leber erst recht groß; vereinzelt wird Besserung verzeichnet (Downes).

Bei der Sektion ist von Brill ein Milzgewicht von 14 Pfd. = $^1/_6$ des Körpergewichtes festgestellt worden.

Ein Fall von Schlagenhaufer und derjenige von Camerer zeigte ausgebreitete Tuberkulose; doch ist das zufällige Kombination. Auch der Fall Gaucher starb nach 25 Jahren an Tuberkulose, und derjenige von Borissowa an Peritonealtuberkulose.

Die Beobachtung Borissowa I, früher oft zu Gaucher gezählt, gehört nicht hierher. Dort fand ich enorme Werte von Erythroblasten, konstante Leukozytose (16—22 000) und 3% Myelozyten, so daß an Metastasen eines malignen Tumors im Knochenmark zu denken war. In der Tat fanden sich auch Knoten im Knochenmark, und Wegelin hat später (Schweiz. Korrespbl. 1910) die Erkrankung als Endotheliom angesprochen.

Das Wesen der Gaucherschen Krankheit liegt in einer konstitutionellen Anomalie (Mutation) des retikulo-endothelialen Apparates (Naegeli) (ähnlich lautet die Auffassung bei Erich Kraus).

Von Hedinger ist eine andere, histologisch ähnliche, aber verschiedene Affektion der Endothelien in der Arbeit Pentmann mitgeteilt worden.

Literatur über Splenomegalie Typ Gaucher.

Barat, Fol. haematol. A. **26**, 203. 1921. — Bernstein, Journ. of the Americ. med. assoc. 1915, S. 1907. — Borissowa, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1903. — Bovaird, Americ. journ. 1900, S. 377. — Brill, Americ. journ. 1901, S. 377. — *Brill, Mandlebaum* u. *Libman*, Proc. of the New York pathol. soc. 1904; Americ. journ. 1905, S. 491; 1909, S. 849; **146**, 863. 1913. — Bychowsky, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 1519 (eher hämolytische. An.). — Camerer, Inaug.-Diss. München 1893. — Carr, Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, S. 19. — Collier, Transact. of the London pathol. soc. **46**. 1895. — Downes, Med. rec. 1913, S. 697. — Erdmann u. Moorhead, Americ. journ. **147**, 213. 1914. — Feiertag, Petersb. med. Wochenschr. 1913, S. 298. — Foot, Americ. Journal of diseases childr. **21**, 426, 1921. — Gaucher, Thèse de Paris 1882; La France méd. 1892. — Gerst, Jahrb. f. Kinderh. **69**, 357, 1921. — v. Herczel, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 127. — Heß, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 7. — de Jong u. Van Heukelon, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**, 598. 1910. — Kettle, s. Splenomegalie S. 465. — Erich Kraus, Zeitschr. f. angew. Anat. **7**, 186. 1920. — de Lange u. Schippers, Jahrb. f. Kinderheilk. **36**. 1917 (kein Typ Gaucher!). — Ledingham, System of med. **5**, 766. 1909. — Levy, New York med. journ. **113**, 586. 1921. — Mandlebaum, Journ. of exp. med. **16**, 797. 1912. — Mandlebaum u. Downey, Fol. haematol. A. **20**, 139. 1916; Bull. of the Johns Hopkins hosp. **27**. 1916. — Marchand, Münch. med. Wochen-

schr. 1907, S. 1102. — Mills, New York med. journ. **113**, 589. 1921. — Niemann, Jahrb. f. Kinderheilk. **79**. 1914. — Nixon, Jahrb. f. Kinderheilk. **79**, 1. 1914. — Orsos, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197** (Fall 2). — Pentmann, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1915 (Kavernom mit Endothelzellenwucherung). — Picou, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris **70**, 531. 1895. — Picou et Ramond, Arch. de méd. expérim. **8**, 168. 1896. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 1749. — Rettig, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 2046. — Reuben, Americ. journ. of dis. of childr. **3**, 28. 1912; New York med. journ. 1918, S. 118. — Risel, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909, S. 252; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**, 241. 1909. — Rusca, Haematologica **2**, 21, 1921 (starke Anämie). — Sapegno, Arch. scienze med. 1913, S. 323. — Sappington, Journ. of the Americ. med. assoc. **75**, 105. 1920 (50jähriger Mann, zufälliger Tod). — Schlagenhaufer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187** (Lit.!). — Sigmund, Zentralbl. f. path. Anat. **31**, 59, 1921. — Weber, Proc. of the roy. soc. of London **2**, 117. 1909; Internat. clin. **2**, 67. 1909. — Wilson, Ann. of surg. **16**, 240. 1913.

Das Myelom (Kahlersche Krankheit).

Seit Rustizky-Recklinghausen (1873) ist zuerst bei den Pathologen eine Krankheit bekannt gewesen, ausgezeichnet durch das multiple Vorkommen von Tumoren des Knochenmarkes, die vielfach nur auf dieses Organ beschränkt bleiben. Erst Kahler [1889[1])] hat von klinischen Gesichtspunkten aus die Symptomatologie des Leidens so entworfen, daß heute die Diagnose unter Umständen leicht sein kann.

Es handelt sich meist um ein Leiden bei Leuten zwischen 40 und 60 Jahren und vorwiegend bei Männern. Der früheste Fall ist derjenige von P. Klemperer bei einer 26jährigen Frau. Wiederholt wird die Entstehung auf Trauma zurückgeführt, doch wohl zu Unrecht, so auffällig einzelne Beobachtungen auch sein mögen.

Zuerst pflegen sich heftige „rheumatische“ Schmerzen bemerkbar zu machen; öfters lokalisieren sich dieselben auf bestimmte Knochen; selten entstehen aber palpable Geschwülste. Es entwickelt sich fortschreitender Verfall, Abmagerung und Abnahme der Körpergröße. Nervensymptome als Druckerscheinungen können schon sehr frühzeitig auftreten, und wiederholt sind in Spätstadien Paraplegien beobachtet worden. Besonders charakteristisch ist das Auftreten des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers im Harn. Später treten Spontanfrakturen der Rippen auf, Verkümmerungen der Wirbelsäule, hochgradige Deformitäten und heftige Knochenschmerzen, bei Druck oder schon spontan. Allmählich entwickelt sich eine oft hochgradige Anämie. In manchen Fällen ist Fieber vorhanden, in anderen fehlt es dauernd. Nephritis ist bei sehr vielen Myelomen notiert.

Die Dauer des Leidens beträgt meist $^1/_2$—$1^1/_2$ Jahre; einzelne Erkrankungen gehen länger, so bei Groves 6 Jahre. Fehldiagnosen mit Rheumatismus, Arthritis, Wirbelsäuleverkrümmungen, Nephritis sind in den früheren Stadien der Krankheit häufig.

Die Knoten sitzen vorwiegend im Rumpfskelett. Sie bleiben oft von einer knöchernen dünnen Schale umgeben und erzeugen daher spindelförmige Auftreibungen, z. B. in den Rippen. Schließlich wird aber diese Schale durchbrochen und die Infiltration erstreckt sich diffus in die anliegenden Gewebe. Die Farbe der vollkommen tumorähnlichen Einlagerungen ist verschieden: graugelb, grau, rötlich mit allen Zwischenstufen.

Außerhalb des Knochenmarkes werden in den verschiedensten Organen Zellkomplexe oder gleiche Knoten angegeben, so in Leber und Niere (Lubarsch, Sternberg, P. Grawitz), Schilddrüse (Funkenstein), Leber (Pertik,

[1]) Kahlers Beobachtung erwies sich später als Endotheliom, nicht als echtes Myelom.

Norris), Ovarium (Marchand, Herrik), Milz (Reach, Herz, Norris), Hoden (M. B. Schmidt), Tonsille (Schütz), Lymphknoten (Glaus); Schur und Löwy fanden auch an scheinbar intakten Stellen des Knochenmarkes die „Tumorzellen".

Einzelne Autoren wollen nur dann von Myelom sprechen, wenn die Tumoren lediglich auf das Skelettsystem beschränkt sind; allein diese Auffassung ist sicherlich zu enge. Recht häufig ist das parosteale Gewebe infiltriert. Auch die Muskulatur wird vom Myelom aggressiv durchsetzt, so schon in den Beobachtungen von Rustizky und Zahn, die aber hervorheben, daß die Wucherung keine eigentlich maligne sei und die Muskelbündel nicht zerstöre. Hierin verrät sich das völlig analoge Wachstum wie bei Lymphadenosen, Myelosen und Lymphosarkomatosen.

Ähnliche Durchsetzung der Weichteile zeigen die Fälle von Abrikossoff, Hoffmann, Wieland 5, Funkenstein, Verebely, Tschistowitsch.

Der Name Myelom sollte nach ursprünglicher Fassung von Virchow reserviert sein für Fälle, in denen Knochenmarksgewebe oder einzelne Zellen dieses Parenchyms in Wucherung kommen. Rustizky nahm sogar eine reine Hyperplasie von Knochenmarksgewebe an, verhielt sich gegenüber der Auffassung eines malignen Tumors ablehnend, obwohl gerade in seinem Falle eine außerordentliche Destruktion der Temporalgegend durch eine tumorartige Wucherung vorhanden und dieselbe auch in den Wirbelkanal eingedrungen war.

Gemäß der Zusammensetzung des Knochenmarkes gibt es:

1. Myelozyten-Myelome, sicher nur die Fälle Sternberg 1913, P. Weber 1903, Charles, Herz, Umber, Glaus, fraglich Mac Callum.

2. Myeloblasten-Myelome. *Hierher die größte Zahl* der Myelome, z. B. Permin, Abrikossoff, Berblinger, Menne, Hart, M. B. Schmidt, Saltykoff, Tschistowitsch, Hueter, Lubarsch, Herxheimer, Norris.

Erwiesen sind Myeloblasten durch die Kernstruktur, das Fehlen einer Granulation, aber Vorliegen positiver Oxydasenreaktion wie bei Mieremet.

3. Lymphozyten-Myelome. Benda, P. Weber, Jochmann und Schumm, Scheele und Herxheimer, Brown, Bendler u. a.

4. Plasmazellen-Myelome. Aschoff, Mac Callum, Quackenboß, Hoffmann, Wright (?), Schmorl, Warstadt, Parkes-Weber und Ledingham, Verebelly (?), Degli Occhi, Versé, Fränkel, Neckarsulmer, Berblinger.

Entscheidend ist für den Nachweis die Radstruktur der Kerne.

5. Gemischtzellige Myelome, die gleichzeitig verschiedene Zellen der myeloischen Reihe zeigen: Roman, Versé.

6. Erythroblasten-Myelome. Ribberts Erythroblastom und das Erythromyeloblastom von Schridde in Aschoffs Lehrbuch.

Dagegen sind alle Wucherungen, die nicht von Knochenmarksparenchymzellen abgeleitet werden können wie Spindelzellensarkome, Endotheliome usw., aus der Kategorie der Myelome auszuschalten.

Noch recht unklar ist die Stellung der Myelome gegenüber den Systemaffektionen der blutbildenden Organe.

Zu einer sicheren Beurteilung sollten nicht nur die Tumoren, sondern alle Organe, besonders aber Leber, Lymphknoten, Milz, selbst wenn makroskopisch nichts Besonderes auffällt, nach den Methoden der modernen Schnittfärbungen und außerdem auf Abstrichpräparaten untersucht werden.

Auf die Verwandtschaft mit Myelosen und Lymphadenosen habe ich bereits früher hingewiesen. Fraglos zählen manche als diffuse Myelome publizierte Fälle hierher.

Die Auffassung der Autoren ist sehr verschieden: Rustizky: „Hypertrophierung des Knochenmarkes", „nicht im strengen Sinne bösartig". Zahn: Lymphosarkom, bösartig; ähnlich P. Grawitz, Permin, Wieland, Harbitz, Abrikossoff. Pappenheim: Abart der myelogenen Pseudoleukämie, Systemaffektion, ähnlich, aber nicht identisch mit myelogener „Pseudoleukämie". Paltauf, Borst, Lubarsch: Systemaffektion, ähnlich der Leukämie, „Metastasen" sind homologe autochthone Entwicklungen. Domarus: Systemaffektion, mit echten Tumoren nichts zu tun. Benda: Tumor, multizentrische

Geschwulstbildung, aber keine Systemaffektion im gewöhnlichen Sinne. Schridde: eigentlicher Tumor, hin und wieder nicht scharf von leukämischen Myelosen zu trennen. Kaufmann: primäre Tumoren des Knochenmarkes, ebenso Herxheimer, Hoffmann. Hirschfeld: Trotz Ähnlichkeit mit Leukämie vielleicht doch im inneren Wesen verschieden als aleukämische Leukozytome. Sternberg: Analogon der Pseudoleukämie als Hyperplasie des Knochenmarkes, nimmt aber doch eine selbständige Stellung ein und steht den Tumoren näher.

Meines Erachtens liegt eine Systemaffektion vor, aber nur eine solche des Knochenmarkes, und also etwas prinzipiell anderes als bei Myelosen und Lymphadenosen. Fast alle Fälle, die auch in anderen Organen „Metastasen" zeigten, sind zur Beantwortung der Frage nach heutigen Gesichtspunkten zu wenig eingehend untersucht. Ich habe schon früher betont, daß die oben erwähnten *Infiltrate in anderen Organen*, besonders in Milz und Leber, sehr wohl wegen der oft schweren Anämie und der Verdrängung myeloischer oder lymphatischer Gewebe *rein kompensatorische myeloische Metaplasie* darstellen könnten.

Dies erhellt besonders deutlich aus der Beobachtung von Norris, der in den „Tumoren" von Leber und Milz zahlreiche Normoblasten fand, die in den Myelomknoten nicht vorkommen; also lag hier myeloische Metaplasie vor, und so mag es auch in anderen Fällen gewesen sein. In neuerer Zeit haben auch Domarus u. a. dieser meiner Auffassung zugestimmt und auch Löhlein hat die Markzellenherde in Milz, Leber und Niere als autochthon entstanden aufgefaßt.

Kein Myelomfall bot bisher leukämisches Blutbild; aber jeder Chloromfall ausnahmslos bei genauer Untersuchung. Daher liegt beim Myelom sicher ein wesensverschiedener Prozeß vor.

Leukämisches Blutbild zeigt einzig der Fall Stetnberg II; doch fehlen Myelomknoten und ist das Mark gleichmäßig affiziert und nur herdweise verschieden gefärbt. Ich halte diese Beobachtung daher für eine Myelose. Auch den Fall von Hoffmann zählt Schridde nach Einsicht der Präparate zu den Myelosen.

Genaue *Blutbefunde* sind bisher nur wenige mitgeteilt, was einen weiteren Mangel zur Beurteilung bedeutet.

Die Anämie kann ansehnliche Grade erreichen, so bei Arneth Hb. 42, R. 2,4, Seegelken Hb. 70, R. 4,0, Weber R. 2,98, Hb. 23, Jellinek Hb. 30 bis 15, R. 4,1, Ellinger Hb. 40—45, R. 1,58, Mieremet R. 1,07, Parkes-Weber Hb. 23, Conti Hb. 48, R. 1,9.

Unter den weißen Blutzellen sind in vielen Fällen keine größeren Abnormitäten konstatiert, öfters aber auch leicht erhöhte L.-Zahlen.

Arneth (*L*.-Myelom) fand keine Erhöhung des *L*.-Prozentsatzes im Blute, sondern bei 10 000 L. eine neutrophile Leukozytose. Weber verzeichnet 12 000 L., 34,7% *L*., Herz 4000 L. mit 55% *L*., Voit und Salvendi (Sektion fehlt, ist eher Lymphadenose) 10—11 000 L. und 60% *L*. Hirschfeld beobachtete zahlreiche Normoblasten und Lymphozytose. Aschoff konnte im Blute vereinzelt Plasmazellen finden bei Plasmazellenmyelom.

Gluzinski und Reichenstein fanden zahlreiche Plasmazellen; doch ist dieser Fall trotz der Anwesenheit eigentlicher myelomartiger Knoten im Knochenmark und trotz spontaner Rippenfrakturen so generalisiert, völlig einer Leukämie ähnlich, daß ich ihn als Plasmazellenleukämie bezeichne (S. 431).

Myelozyten sind vereinzelt von Saltykoff, Mieremet, Sternberg, P. Weber (1,8%), Conti (6%) getroffen. Auch in eigener Beobachtung sah ich vereinzelt Myelozyten, die ich wie andere als Zeichen einer unspezifischen Markreizung ansehe.

In der zweiten Beobachtung Sternbergs mit 21,9% Myeloz. liegt kein Myelom, sondern eine Myelose vor.

Die Analogie der Myelome mit der Lymphosarkomatose und der Gegensatz zu den Lymphadenosen scheint mir recht weitgehend, insofern als die Systeme lokal und nicht in toto befallen sind.

Diagnose. Sehr wichtig ist die Anwesenheit des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers, doch fehlt derselbe recht oft, und kommt er auch bei anderen Knochenmarksaffektionen vor. Knochenschmerzen, Auftreibungen, Spontanfrakturen werden besonders den Gedanken an Myelom wecken. Anämie, Nervensymptome, Fieber sind häufige Begleitsymptome. Recht oft sichert die Röntgenuntersuchung die Diagnose.

Literatur der Myelome.

Abderhalden u. Rostoski, Zeitschr. f. physikal. Chemie 1905. — Abrikossoff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173.** 1903. — Anders, Lancet 1903. — Arneth, S. 285. — Aschoff, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 337. — Barbacci, Soc. ital. patol. 1909. — Baumgarten, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **2.** 1899 („myelogene Pseudoleukämie"). — Bechtold, Inaug.-Diss. Würzburg 1902. — Beck, Journ. of the Americ. med. assoc. 1919, S. 480. — Benda, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 2042. — Bender, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **63.** 1902 u. 1905. — Berblinger, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **6.** 1911. — Bevacqua, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **200** (unklar). — Bloch, Fol. haematol. O. **26,** 119. 1920 (Hb. 45, R. 2,5, keine L., vereinzelt Myeloc.); Inaug.-Diss. Berlin 1919. — Boggs u. Guthric, Americ. journ. 1912. — Boston, Americ. journ. 1903 (Myelom?). — Bozzolo, Clin. med. ital. 1898. — Bradshaw, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 191 (Lit.!); Med.-chirurg. transact. 1898. — Brown, Brit. med. journ. 14. IX. 1907. — Bruce a. Lund, Lancet 1904. — Buchstab u. Schaposchnikow, Ziegl. Zentralbl. 1899, S. 589. — Busch, Inaug.-Diss. Halle 1873. — Campbell, Lancet 1903. — Charles a. Sanguinetti, Brit. med. journ. 1907, S. 196. — Christian, Journ. of experim. med. **9.** 1907. — Citron, Med. Klinik 1921 S. 808. — Cohn, Inaug.-Diss. Gießen 1911. — Conti, Fol. haematol. **13,** 227. — Decastello, Zeitschr. f. klin. Med. **69.** — Dechaume, Inaug.-Diss. Lyon 1903. — Dialti, Arch. per le scienze med. 1910. — Domarus, Fol. haematol. **13,** 384. 1912. — Dubost, Inaug.-Diss. Paris 1896. — Ellinger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62.** 1899. — K. Ewald, Wien. klin. Wochenschr. 1897. — Finker, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 50. — Finzer, Inaug.-Diss. Heidelberg 1918 (Plasmazellen Myelom). — Fränkel, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912; Virchows Arch. f. pathol. Anat. Physiol. **206.** — Funkenstein, Inaug.-Diss. Straßburg 1900. — Glaus, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **223.** 1917. — Gluzinski u. Reichenstein, S. 431. — P. Grawitz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **76.** 1879. — Grosch, Inaug.-Diss. München 1905. — Growes, Ann. of surg. **57,** 163. 1913. — Hamburger, Bull. of the Johns Hopkins hosp. 1901. — Hammer, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137.** 1894. — Harbitz, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 749. — Hart, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3.** — Heldt, Inaug.-Diss. München 1903. — Herrick u. Hektoen, Med. news 1894, S. 239. — Herz, Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 23; Fol. haematol. **13,** 408. 1912. — v. d. Heyde, Inaug.-Diss. München 1908. — Hirschfeld, Fol. haematol. **9,** 1. 1910, Sammelref.; Spez. Pathol. u. Therap., von Kraus u. Brugsch 1915. Monogr. Lit.! — Hoffmann, Inaug.-Diss. München 1904; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **35.** 1904; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **68.** 1904; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79.** 1906; Arch. f. klin. Chirurg. **79.** — Hueter, Arztl. Ver. Hamburg 12. II. 1907; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49.** — Jellinek, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177.** 1904. — Jochmann u. Schumm, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1340; Zeitschr. f. klin. Med. **46.** 1902. — Kahler, Wien. med. Presse 1889; Prag. med. Wochenschr. 1889, S. 33 (Endotheliom). — Kalischer, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, S. 4. — Kimmerle u. Fränkel, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 211. — King, Journ. of the Americ. med. assoc. 1911. — Kischensky, Fol. haematol. **13,** 228. — Klebs, Allg. Pathol. **2,** 671. 1889. — Klemperer, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **67,** 492. 1920. — Kohlmann, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **28,** 26, 1921. — Kudrewetzky, Zeitschr. f. Heilk. **13.** 1892. — Löhlein, Beitr. z. path. Anat. **69,** 295, 1921. — Lubarsch, Arb. a. d. Inst. Posen 1901, S. 38; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184.** 1906. — Mac Callum, Journ. of experim. Med. **6,** 53. 1901. — Magnus-Levy, Kongr. f. inn. Med. 1900, Disk.; Zeitschr. f. physikal. Chemie **30.** — Marchand, Berl. klin. Wochenschr. 1886, S. 486. — Markwald, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **141.** 1895 (Endotheliom). — Massini, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104.** — Menne, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183** (Lit.!). — A. Meyer, Inaug.-Diss. Jena 1913. — Mieremet, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219.** — Neckarsulmer, Inaug.-Diss. Berlin 1913. — Nonne, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1439; Neurol. Zentralbl. **40,** 2. 1921. — Norris, Fol. haematol. **7,** 149. — Degli Occhi, Milano 1907. — Paltauf, Ergebn. Lubarsch-Ostertag **3.** 1896. — Pappenheim, Arch. f. klin. Chirurg. **71;** Fol. haematol. **4,** 215. 1907, Suppl.; **8,** 86; **9,** 27; **14,** 199. — Périer, Inaug.-Diss. Paris 1884. — Permin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **189.** 1907. — Pertik, Pester med.-chirurg. Presse 1888, S. 507. — Quackenboß u. Verhoeff, Journ. of med. research 1906. — Reach, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82.** 1905. — Recklinghausen, Festschr. f. Virchow 1891. — Ribbert, Ziegl. Zentralbl. 1904, Nr. 9. — Ritter, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **229,** 277. 1920. — Roman, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52.** — Runeberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1883 (eher Lymphadenose). — Rustizky, Zeitschr. f. Zentralbl. f. Chirurg. **3.** 1873. — Saltykow, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **173.** 1903. — Scheele u. Herxheimer, Zeitschr. f. klin. Med. **54.** 1904. — M. B. Schmidt, Ergebn. 1902.

S. 318; Schweiz. Korrespbl. 1908, Nr. 15. — Schmidtmann, Virch. Arch. **234**, 456, 1921. (Plasmazellen.) — Schmorl, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2891. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1904. — Schütz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **183**, 441. 1914. — Seegelken, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58**. 1897. — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 8. — Shennan, Edinburgh med. journ. 1913, S. 414. — Simmonds, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1459. — Slavik, Jahrb. f. Kinderheilk. **84**. 1916. — Sorge, Inaug.-Diss. Jena 1900. — Speares, Dublin. journ. of med. science 1921, S. 193. — Spiegelberg, Inaug.-Diss. Freiburg 1894. — Sternberg, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1903; Zeitschr. f. Heilk. **25**. 1904; Nothnagels Samml. **8**. 1899; Primärerkrankungen 1905; Fol. haematol. **8**, 46. — Stokvis, Zeitschr. f. Biol. 1883 u. 1884. — Sudhoff, Inaug.-Diss. Erlangen 1875. — Süßmann, Inaug.-Diss. Leipzig 1897. — Thomas, Boston med. a. surg. journ. 1901. — Tschistowitsch, Wratsch 1908, Nr. 39; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **197**. — Umber, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 811. — Vauce, Americ. journ. 1916. — Verebely, Beitr. z. klin. Chirurg. **48**. 1906. — Versé, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 62. — Vignard et Gallaverdin, Rev. de chirurg. 1903. — Voit u. Salvendi, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1281 (vielleicht Lymphadenose, so auch nach Decastello). — Wallgren, Kongr.-Zentralbl. **15**, 427. Virch. Arch. **232**, 381, 1921. — Warstadt, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **55**, 225. — Weber, Med.-chirurg. transact. **48**. 1907; **86**. 1903; Journ. of pathol. a. bacteriol. 1903; Quart. journ. of med. 1908, Monogr. — Weber, Hutchinson a. Leod, Journ. of pathol. a. bacteriol. **9**. 1903. — Weber a. Ledingham, Proc. of the roy. soc. med. **2**. 1909. — Weinberg u. Schwarz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**, 88. 1920. — Weiß, Inaug.-Diss. München 1905. — Wieland, Inaug.-Diss. Basel 1893; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **166**. 1901 (Lit.!). — Williams, Lancet. 1910. 12. XI. — Winkler, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **161**. 1898. — Wright, Boston med. a. surg. journ. 1900; Bull. of Johns Hopkins hosp. 1900, S. 359. — Zahn, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **22**. 1885. — Zinniger, Americ. med. 1904, S. 637.

Polycythaemia vera. Die Krankheit Polyglobulie (Vaquez 1892).

(Hyperglobulie. Polyzythämie. Erythrämie.)

Wir finden bei dieser Krankheit nach unserem heutigen Wissen *ohne ersichtliche Ursache* und offenbar nicht lediglich als symptomatische Erscheinung eine hochgradige, dauernde Zunahme der Erythrozyten, ferner das Aussehen abnorm großer Blutfülle (Plethora) und meist auch Milzvergrößerung. Dabei treffen wir besonders die erythrozytäre Funktion des myeloischen Gewebes in dauernder höchster Hyperaktivität mit Erscheinen von sehr zahlreichen Jugendformen, während dem Symptom Polyglobulie diese stürmische Neubildung fehlt.

Die Patienten fallen auf durch eine eigenartige, *hochrote*, an Kongestion oder Zyanose erinnernde *Färbung des Gesichtes*. Die Schleimhäute und die Rachengebilde erscheinen tief purpurrot, wie bei einer Entzündung gerötet. Auch finde ich das Gesicht, Hände und Füße warm beim Anfühlen.

Freilich ist diese diagnostisch so wichtige „Zyanose“ nicht konstant. Sie kann im Anfang oder auch in manchen Fällen dauernd fehlen oder auch im späteren Verlauf der Krankheit wieder weniger deutlich hervortreten. Immerhin finde ich sie in mindestens drei Viertel der Fälle der Literatur.

An Wichtigkeit und Konstanz folgt als demnächst bedeutsamstes Symptom eine mäßige *Milzvergrößerung*, die ebenfalls in ungefähr gleich hohem Prozentsatz konstatiert ist, also auch nicht unbedingt oder im ganzen Verlauf vorhanden zu sein braucht.

Wie in einzelnen Beobachtungen besonders große oder sogar riesige Milztumoren vorgelegen hatten, so war alsdann stets Milztuberkulose oder Leberzirrhose vorhanden. Alsdann lagen Polyglobulien und keine echte Polyzythämie vor.

Die Leber ist in manchen Fällen vergrößert, jedoch wiederholt nur wegen Zirrhose und Adenombildung.

Recht oft ist Albuminurie und Nephritis, zumeist nur in geringer Stärke, vorhanden. Einzelne Zylinder werden öfters beobachtet, häufiger uratische Diathese, vereinzelt Harnsteine (Weintraud). Senator gibt ge-

steigerte Eisenausscheidung mit dem Urin an. Mehrere Autoren verzeichnen auch reichlich Urobilin (Eppinger). Ich selbst sah bisher nie gesteigerte Urobilinogenausscheidung.

Der Blutdruck ist in manchen Fällen erhöht.

Eine Erklärung dafür ist wohl in der bedeutenden Viskositätssteigerung des Blutes zu finden. Solange freilich der Organismus durch Elastizität und Weitung der Gefäße dem erschwerten Abfluß begegnen kann, braucht eine Tonuszunahme nicht einzutreten. Später indessen wird zweifellos auch für die Gefäßweitung eine Grenze kommen, und jetzt kann der große Widerstand nur noch durch Mehrarbeit des Herzens überwunden werden. Dadurch und wohl auch durch die fast regelmäßig vorhandene Nephritis oder Nephrosklerose tritt mit der Zeit Hypertonie ein. Es ist daher ganz unnötig, eine *Geißböcksche Form mit Hypertensio* abzugrenzen, und diese kann in keiner Weise als Gegenstück zu der Vaquezschen Form ohne Hypertensio gesetzt werden. Nie ist es erlaubt, lediglich wegen Blutdrucksteigerung eine besondere Form oder Art von Krankheit abzugrenzen. Die Unterscheidung der Geißböckschen Form führt aber sehr oft dazu, einfache mäßige symptomatische Polyglobulien völlig irrigerweise in das Gebiet der Polycythaemia vera hineinzubringen.

Herzdilatation wird mehrfach erwähnt, ebenso Herzschwäche und Hydrops und Neigung zu Bronchitis. Die abnorme Füllung des Gefäßsystems, die oft sich auch in Hautgefäßektasien zeigt, führt nicht gerade selten zu starken Blutungen aus Nase, Zahnfleisch, Magen und Darm, worauf sich die Patienten zumeist erleichtert fühlen. Die Retinalgefäße sind dunkelrot-bläulich, stark verbreitert und abnorm geschlängelt, an einzelnen Stellen spindelartig ausgebuchtet (Uhthoff).

Wiederholt wurde Erythromelalgie (Weintraud II, Türk III, Weber, Schmilinsky, Preiß, Rosengart, R. Schmidt, Kraeger, Zadek) bemerkt, zum Teil mit Schmerzanfällen in den Fingern und Gangrän (Vaquez).

Zu den häufigsten Symptomen gehören ferner Mattigkeit, Kopfweh, Schwindel, mitunter als Menière, Ohrensausen und Erbrechen, zu den selteneren Aufgeregtheit, Dyspnöe, Schläfrigkeit. Manche dieser Symptome werden, mit Böttner sicherlich zu Recht, auf hohen Spinaldruck zurückgeführt. Gar nicht so selten bestehen abdominale Schmerzen, besonders im linken Hypochondrium (Montard, Reckzeh, Vaquez, Osler II, Weintraud, Gläßner, Schneider, Köster, Senator, Zaudy, Türk, Collins, Blad). Diese Schmerzen können die erste Erscheinung sein, jahrelang andauern und manchmal in überwältigender Stärke auftreten.

Hirschfeld und Stern erwähnen auffällig niedrige Temperaturen. Psychische und nervöse Störungen sind mehrfach getroffen worden (Müller, Hirschfeld).

Man darf von der Krankheit Polyzythämie nur sprechen bei entschiedener Erhöhung der R.-Werte, und auch dann nur, wenn außerdem andere Ursachen einer vermehrten Zahl, wie besonders Stauung, Dyspnöe usw., ausgeschlossen sind. Solange der R.-Wert nicht ein ungewöhnlicher ist, sollten auch mehrere der wichtigeren, oben erwähnten Symptome vorhanden sein, namentlich Gesichtsrötung und Milztumor.

Fälle, denen wichtige Symptome fehlen, sind nicht ungewöhnlich, und man spricht oft von Grenzfällen, z. B. bei R.-Zahlen um 6 Millionen herum. Dies geht meines Erachtens aber viel zu weit, und es liegen hier meist symptomatische Polyglobulien vor.

So erwies sich der in der 1. Aufl. S. 406 und 407 erwähnte Fall trotz konstant gefundener R.-Zahl von 7,0 bei 100 Hb., mit Milzvergrößerung, aber ohne Gesichtsrötung, mit abdominalen Schmerzen, im Blutbilde mit Normoblasten und Myelozyten, als Ulkuskarzinom der Kardia, das starke Verwachsungen mit dem Plexus solaris (Schmerzen!) erzeugt hatte. Stauung der Unterleibsorgane war bei der Sektion nicht nachweisbar.

Wenn derartige Erfahrungen also selbst bei ganz hohen R.-Werten zur Vorsicht und Einschränkung in der Diagnose auffordern, so dürften doch die 2 Fälle von Morris mit Gesichtsrötung und Milztumor, aber ohne Erythrozytenzunahme, als beginnende Affektionen gedeutet werden.

Mit aller Entschiedenheit ist die *Kombination myeloische Leukämie + Polycythaemia vera* (s. S. 376) abzulehnen. Jene Fälle sind Myelosen mit hohen R.-Werten, wie oft im Beginn einer Myelose, wenn die Hyperfunktion des myeloischen Gewebes noch nicht zu Insuffizienz der Erythropoese geführt hat. Auch bei weitgehender Röntgenbesserung sieht man wieder R.-Werte bei Myelosen bis 6 Millionen und mehr. Daß hier niemals eine Polycythaemia vera trotz der großen Milz vorliegt, ist doch völlig klar: denn Polyzythämie ist eine Krankheit und kein Symptom. Deutlich belegen solche Beobachtungen nur die enge Verbindung von Myelopoese und Erythropoese, indem beide gereizt sind und in Hyperaktivität treten in starkem Gegensatz zu der antagonistischen Hypofunktion des lymphatischen Apparates.

Blutbefunde. Die Zahlen der R. bewegen sich in der Regel zwischen 7 und 10 Millionen. Die höchsten Werte berichten Osler mit 11,6, Bence, Blad, Weber und Watson sowie Hutchinson und Miller mit 11, Reckzeh I, Miller und Engelbach mit 12, Köster mit 13,5, Stern mit 13,8 und Forschbach mit 14,0 Millionen. Es kommen erhebliche Schwankungen im Verlauf vor, wobei zeitweise auch normale oder nahezu normale Zahlen konstatiert werden, ganz besonders unter dem Einfluß der Behandlung.

Die Werte des Hb. bleiben fast stets relativ zurück, betragen meist nur 100—120%, 150 ist schon selten, am höchsten 190—200 (Rosengart) und 240 (Köster). Das stärkste Auseinandertreten gibt Gläßner an mit Hb. 90 und R. 11,5. Dementsprechend ist der F.-I. erniedrigt und viele Erythrozyten sehen deutlich blaß aus.

Die Erniedrigung des F.-I. fehlt aber in Frühfällen (eigene Beobachtung) und kommt sicher erst später durch Insuffizienz des Knochenmarkes zustande.

Die Leukozyten sind in sehr vielen Beobachtungen nicht vermehrt, aber nahezu ebenso häufig ist Leukozytose, meist zwischen 12 000 und 20 000, 30 000 ist nur selten erreicht. Osler gibt 50 000 an, ebenso Cantley, in dessen Beobachtung später sogar ein Anstieg auf 91 000 mit 93,2 N. eintrat. Rencki konnte nach Milzexstirpation 87 000 und vor dem Tode 114 800 L. feststellen. Weintraud fand 54 000, Erich Meyer einmal 86 000.

Fast alle genau untersuchten Blutbefunde zeigen *starke Hyperaktivität der Leukopoese*, so in den hohen Werten der N., dann im Auftreten von Myelozyten (Türk sogar 4,8% bei 31—36 000 L.), Preiß, Senator, Vaquez et Laubry, Gordon, Goriseff, Stern, Cantley, in allen 6 Fällen von Rencki, Beltz 3%, Kuttner 4% und in mehreren eigenen Beobachtungen. Hirschfeld (1920) sah sogar 12%.

Recht oft trifft man alle Zwischenformen von unreifen zu halbreifen, kleinen reifen und Metamyelozyten, so daß bei mäßig hoher R.-Zahl noch die typische Hyperaktivität der Leukopoese diagnostisch leitet. Ganz besonders überraschend ist aber das Auftreten prachtvoller Myeloblasten in 3 eigenen Beobachtungen und von Knochenmarksriesenzellen.

Eosinophile sind absolut berechnet, gewöhnlich auch vermehrt, mitunter sogar erheblich, das Interessanteste stellt aber die Mastzellenvermehrung dar, gleichfalls ein Zeichen myeloischer Hyperaktivität.

Die Ma. sind als reichlich erwähnt von Müller; 0,8% auf 12 000 betragen sie bei Morris, 1% bei 18 400 gibt Feinschmidt an, ebenso 1% Gordon bei 21 000. Winter verzeichnet 1,5% bei 23 000, 1,6% Lommel, 1,5% bei 7100 Gordon, 1,5% bei 23 000 Stern, 2% Körmöczi und 2% bei 20 000 und 12 000 L. Münzer, 0,7—2,5% bei 12 bis 17 000 L. Goriseff und in einem anderen Falle 2,6% bei 14 900 und 4,1% bei 21 270; 2,3—3,1% fand Bence, 2,4% Hutchinson und Miller, 4% bei 12 000 Stroë, und bei Rencki lauten die Angaben in 6 Beobachtungen: 2,9, 1,6, 2,2, 1,6, 3,4% bei 38 400 und 1,2%. Es finden sich bei Watson 2%, bei Decastello 5,3%, in einer eigenen Beobachtung dauernd zwischen 3—4% bei 10—13 000 L.

Über die Monoz. fehlen leider zumeist sichere Angaben; bei Gordon findet sich wesentliche Vermehrung (12,9 bei 7100 und 4,5% bei 21 000). Bei Goriseff besteht zeitweise absolute Zunahme. In eigener Beobachtung sind mindestens die absoluten Werte fast immer hoch.

Die Blutplättchen werden oft als zahlreich angegeben.

Dagegen ist der lymphatische Apparat fast immer geschädigt und man trifft *L.-Abnahme* (z. B. 3,5% bei 21 000, Gordon). In anderen Beobachtungen sind zwar die *L.* prozentlich vermindert, absolut aber wegen der hohen L.-Zahl doch normal oder leicht vermehrt, z. B. 11% bei 23 000 (Stern) und 18 und 15% bei 20 000 und 12 000 bei Münzer.

Bei den roten Blutkörperchen habe ich die Blässe vieler Zellen erwähnt. Polychromasie und Mikrozytose ist häufig, nicht selten trifft man Zellen mit Kernresten. Besonders wichtig erscheint das Vorkommen von kernhaltigen Zellen.

Türk findet Erythroblasten stets, 6mal, ebenso 6mal Rencki; sodann Weintraud, Preiß, Vaquez et Laubry, Kikuchi, Gordon, Stroë, Watson, Senator, Weber, Bence, Stern, Winter, Goriseff, Lommel, Osler, Rubinstein u. a. Andere konnten indessen keine Normoblasten finden. Ich selbst sah einmal 1,5% auf 6720 L.

Die Blutmenge ist vermehrt. Senator berechnete aus der gasanalytischen Methode $^1/_{15}$ des Körpergewichtes statt $^1/_{20}$, auch Weber traf Vermehrung, ebenso White Zunahme aufs doppelte der Norm.

Dagegen konnten Matthes, Kämmerer und Waldmann mit der Beringschen Methode keine Zunahme feststellen. Ich glaube nach dem klinischen Bilde aber doch an erhebliche Vermehrung.

Stähelin ermittelte ein Erythrozytenvolumen von 80% und nur 20% Plasma. Bei 145 Hb. und 6,588 R. erhielt ich 69% R.-Volumen; in einem anderen Falle geht die bedeutende Abnahme des Plasmas auch aus den hohen Viskositätswerten hervor. Außerdem fällt mir die sehr geringe Serumausscheidung bei der Gerinnung auf und die Tatsache, daß die ausgestrichenen Blutpräparate ganz ungewöhnlich rasch lufttrocken sind.

Weintraud berichtet, daß das *Serum* sich als wasserreich und eiweißarm erwies, auch Bence fand die Konzentration nicht erhöht, Senator das Eiweiß des Serums vermindert, die Trockenrückstände aber normal. Rubinstein traf das Serum verwässert, ich selbst fand Plasma und Serum stets arm an Eiweiß. Mosse will Urobilin im Serum gefunden haben. Ich sah das Serum reich an Bilirubinderivaten, den Harn aber ohne Aldehydreaktion.

Die Gerinnung ist auffällig beschleunigt, die osmotische Resistenz normal.

Die *Viskositätswerte* des Blutes werden erheblich gesteigert angetroffen; freilich sind Werte bis über 23,0 (Kottmann) und 26,4 (Watson) sichere Irrtümer. Tatsächlich ist die Viskosität hoch, wie das aus den Volumenverhältnissen ohne weiteres abgeleitet werden kann, aber zahlreiche Angaben der Literatur sind mit schweren Fehlern der Untersuchung behaftet (s. S. 40).

Die Zähigkeit des Blutes fällt schon beim Ansaugen mit der Pipette des Hämometers auf; auch das Füllen des Röhrchens für die Viskositätsprüfung geht ungewöhnlich lange.

Eine niedrige Sauerstoffbindung des Blutes war von Mohr, Lommel, Löwy, Bence angenommen und als Ursache der gesteigerten R.-Bildung angesehen worden, zweifellos aber zu Unrecht; denn die Untersuchungen von Masing, Morawitz, Butterfield, v. Bergmann, ebenso eigene, ergeben völlige Parallelität zwischen Hb.-Gehalt und O_2-Kapazität.

Den respiratorischen Gaswechsel hat Senator mehrfach als erhöht bestimmt, ab und zu aber doch auch selbst normal gefunden. Normale Verhältnisse verzeichnen auch Morawitz und Gordon.

Besonders typischer Frühfall von Polyzythämie, eigene Beobachtung:

48jähriger Mann, Käser, enorm kräftig. Einmal Spitzenkatarrh vor 28 Jahren und Pneumonie vor 25 Jahren. Sommer 1911 Magenbrennen. Der Arzt nahm Hyperazidität an. Auf Behandlung völlige Besserung. Es wurde aber ein Tumor im linken Hypochondrium gefühlt. Der konsultierte Chirurg schwankte zwischen Milz- oder Nierentumor, da er im *Urin Eiweiß entdeckte.*

Klagen: Abmagerung 6 kg, ab und zu Schwindel, leicht erregbar.

Befund: Roter Kopf, doch nicht gerade auffällig, Lippen tiefblau, Ohren blaurot, Zunge rein, Rachen hochrot, wie akut entzündet. Optikuspapille verwaschen, Retinalvenen sehr breit, keine Ektasien. Konjunktiven tiefrot, Epiglottis und falsche Stimmbänder hochrot. Herz und Lunge normal, nirgends Lymphknoten. Knochen unempfindlich.

Milz überragt 10 cm den Rippenbogen, geht bis auf Nabelhöhe, bleibt aber 9 cm vom Nabel weg, liegt sehr oberflächlich, ist glatt, unempfindlich, zeigt deutliche Crenae. Gesamtlänge 20 cm in der Diagonale. Leber leicht vergrößert, palpabel. Magen und Darm normal.

Urin klar, $0{,}2^0/_{00}$ Eiweiß, vereinzelte hyaline und granuläre Zylinder. Hände tief blaurot. Blutdruck 140.

Blut fließt stark, ist sehr dunkel, folgt beim Ansaugen mit den Pipetten auffällig langsam. Ausstriche trocknen fast momentan.

3. X. 1911. Hb. 160 (Hämometer), O_2-Kapazität 160 (je 2 Befunde an 2 folgenden Tagen gleich).

R. 8,048 (besonders sorgfältige Zählungen mit vielen Kontrollen).

L. 8040, Myeloz. $^1/_6$, N. $82^1/_6$, Eos. $2^1/_3$, $\mathcal{L}$. $6^2/_3$, Monoz. $6^2/_3$, Ma. 2%!

$\eta = 10{,}0!$, η_1-Serum 1,65 (an 2 folgenden Tagen gleich), Serumausscheidung gering, Serum dunkelgelblich, kein Urobilin.

Mikroskopisch Plasmaräume sehr eng; Erythrozyten alle gleich gefärbt, von gleicher Größe, höchst selten eine polychromatische Zelle.

Verlauf des Leidens. Die große Mehrzahl der Fälle betrifft Erwachsene im Alter von 30—50 Jahren. Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes geht aus den bisherigen Angaben hervor. Die Krankheit entwickelt sich enorm schleichend, oft im Verlauf von vielen Jahren, bleibt bei voller Ausbildung oft auch jahrelang bestehen und führt zumeist durch Komplikationen (Apoplexie, Nephritis, Herzinsuffizienz) zum Tode.

Die *Therapie* war früher wenig erfolgreich. Milzexstirpation (Blad, Rencki) führte den Tod herbei und war bei Schneider ohne Erfolg; wohl aber berichtet Rydgaard von einer Heilung (2 Jahre). — Türk sah sehr gute Resultate mit hohen toxischen Arsendosen (30 Tropfen Liq. Fowleri); Bence und Koranyi erzielten durch Sauerstoffinhalationen auffallend gute Wirkung (Heilung von 5 Jahren), andere vermißten aber jeden Erfolg. Stern empfiehlt laktovegetabilische Diät, Münzer Thyreoideatabletten. Tancré, Pagniez, Aldrich u. a. sahen Röntgenbesserung. Rosenfeld empfiehlt Thorium X 40 E. E. als Dosis. Aderlaß und spontane Blutverluste hatten manchmal, nicht immer, vorübergehenden Erfolg, Benzol bringt freilich starke Abnahme (Kiralyfi, Hürter, Mac Lester, eigene Beobachtung) und subjektive Besserung, auch Rückgang der nephritischen Erscheinungen, erwies sich aber auch als gefährlich wegen zu starker R.-Reduktion, die nach Aufhören der Benzoltherapie noch fortschreitet. Auf ähnlichen Prinzipien wie die Benzoltherapie beruht die Behandlung mit dem Blutgift *Phenylhydrazin* nach Eppinger (per os oder in 5 proz. Lösung subkutan bis zu 10 ccm). Sie erwies sich mir aber als gefährlich und ebenso hat sich auch Taschenberg ausgesprochen. Erst in neuester Zeit sind durch Radium (Falta) und durch die verbesserte Röntgentechnik, die jetzt mit ganz harten Strahlen auch das Knochenmark in den Röhrenknochen wirksam erreicht, sehr schöne Erfolge durch *Knochenbestrahlung* erzielt worden (zuerst Parkinson, dann viele andere), so daß diese Behandlung heute als die beste empfohlen werden kann. Die Erfolge können jahrelang andauern, und besonders günstige Resultate sind von Schöning, Lüdin, Böttner und Guggenheimer bekanntgegeben worden.

Behandlungsplan: Systematische Bestrahlung der Knochen mit der Hauterythemdosis einer mit 0,5 mm Zn + 1 mm Al gefilterten Strahlung, z. B. am 1. Tage beide Unterschenkel, am 2. Tage beide Oberschenkel, am 3. Tage beide Unterarme, am 4. Tage beide Oberarme; dann Kontrolle des Blutbildes und Pause von 3 Wochen, sodann Bestrahlung der Skapula; an einem weiteren

Tage Bestrahlung des Brustbeins, dann des Beckens und, falls noch nötig, der Wirbelsäule. — Milzbestrahlung zwecklos.

Sektionsbefunde. Französische Autoren beobachteten 3 mal Milztuberkulose (Rendu et Widal, Moutard-Martin et Lefas, Lefas); Türk berichtet 2 mal über Leberzirrhose mit Adenombildung; Lommel über Angiombildung der Vena portae. In den meisten Fällen liegen derartige Komplikationen aber nicht vor, und ich glaube, daß solche Fälle als etwas Besonderes ausgeschieden werden sollten. Das Knochenmark ist stets in sämtlichen Knochen dunkelrot und im Zustand der funktionellen Hyperaktivität getroffen worden. Hirschfeld gelang der Nachweis, daß auch die Milz erythropoetisch tätig ist und myeloische Umwandlung mit Follikelatrophie zeigt, ebenso Hutchinson, Hamilton und Miller. Bei Hamilton lag auch Erythropoese der Lymphknoten vor. Die Leber ist sehr blutreich; ihre Größe beruht aber nur auf Hyperämie.

Im Knochenmarke werden viele Erythroblasten und öfters Zunahme der Riesenzellen erwähnt (Hirschfeld, Hutchinson und Miller, Löw und Popper); dagegen traf Westenhöffer die Normoblasten nicht vermehrt. Natürlich besteht aber doch eine starke absolute Zunahme bei der Umwandlung aller Knochen in rotes Mark. Mehrfach ist das starke Vorwiegen weißer Markzellen als auffällig erwähnt.

Entstehung und Wesen der Polyzythämie. Manche Autoren hatten zuerst einen verminderten Untergang der R. in Betracht gezogen und dabei an den Ausfall der Milzfunktion als Ursache gedacht. Damit ist nicht zu rechnen, seitdem in fast allen Beobachtungen die Milz nicht krank gefunden wurde. Für gesteigerte Erythropoese sprechen nicht nur die Befunde an Milz und Knochenmark, sondern ganz besonders auch im Blute selbst. Die oft, von Türk sogar konstant, gefundenen Erythroblasten sind gewichtige Zeugen, und das um so mehr, als wir aus zahlreichen Fällen von Erythrozytenzunahme wissen, daß kernhaltige Zellen trotz intensiver Erythropoese fehlen können. Um so mehr spricht ihr Auftreten bei so hohen R.-Zahlen für gesteigerte Neubildung. Im gleichen Sinne sind zu deuten die neutrophile Leukozytose und das Auftauchen von Myelozyten und Mastzellen und ganz besonders mein Nachweis von Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blut, die auf erhöhte Tätigkeit des myeloischen Systems hinweisen, während der lymphatische Apparat passiv bleibt und nicht mehr $\mathcal{L}$. als normal ins Blut wirft.

Gerade diese Blutbefunde und die normale oder verminderte Konzentration des Serums beweisen, daß Stauung bei den echten Fällen als Ursache wegfällt.

Unklar bleibt die eigentliche Ursache, die zu einer dauernden Hyperfunktion des myeloischen Gewebes führt.

v. Koranyi (zitiert bei Bence) dachte zuerst an Störung des Gasstoffwechsels. Polyglobulie wäre dann eine Reaktion des Organismus gegen Sauerstoffmangel.

Nun hat sich aber die Annahme eines verminderten Sauerstoffbindungsvermögens des Hb. als zweifellos unrichtig herausgestellt; ferner ist die Steigerung des Gaswechsels nicht konstant gefunden und zum Teil auf das unruhige Verhalten der erregbaren Patienten zurückgeführt worden, und endlich hat Morawitz durch Bestimmung des Sauerstoffes im Venenblut direkt den Nachweis geführt, daß eine vermehrte Gewebsatmung nicht in Frage kommt.

Bergmann und Plesch haben den Versuch gemacht, die Krankheit als Störung physiologischer Funktionen zu erklären, zum Teil als kompensatorische R.-Bildung bei Minderwertigkeit des Kreislaufes mit Verminderung des Schlagvolumens und des Minutenvolumens, zum Teil als Kompensation gegenüber verminderter respiratorischer Leistung; allein es erscheint ausgeschlossen, daß die Krankheit lediglich auf solchen Kompensationserscheinungen beruht; eher sind Verminderung des Kreislaufes und der Respiration Folgen des Leidens. Solche Störungen würden sicher zu ganz uncharakteristischen Polyglobulien führen. Aber die Krankheit Polyzythämie ist, wie die vorstehende Schilderung und die völlige Eigenart des Blutbefundes ergibt, keine bloße Polyglobulie!

Offenkundige Ursache scheint mir das *Fehlen der normalen Regulation der Erythropoese* zu sein, und es kommt bei Wegfall der physiologischen Hemmungen

zu einer vegetativen Überschußbildung, ganz analog wie in der Leukopoese bei Myelosen und Lymphadenosen.

Es dürften daher hier nach meiner Ansicht die hormonalen Funktionen innersekretorischer Organe in analoger Weise gestört sein, wie wir das S. 439 für die Leukämien angenommen haben.

Ähnliche Vorstellungen bewegen Hirschfeld, wenn er an die Störung eines Milzhormons denkt, das Neubildung und Verbrauch des Blutes reguliere.

Literatur der Polyzythämie.

Acland, Practitioner 1908. — Aldrich a. Crummer, Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, S. 1163. — Anders, Americ. journ. 1907. — Arnsperger, Fol. haematol. **19**, 53; Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 814. — Arnstein, Mitt. a. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1912, S. 209. — Ascoli, Rif. med. 1904, Nr. 51. — Bardachzi, Prag. med. Wochenschr. 1909, Nr. 17 (mit Chorea). — Behr, Monatsschr. f. Augenheilk. 1911, S. 672 (Auge). — Beltz, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 161. — Bence, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1451; Intern. Kongr. 1909. — v. Bergmann, Intern. Kongr. 1909. — Bergmann u. Plesch, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1849. — Blad, Fol. haematol. 1905, J. 684. — Blumenthal, Journ. de méd. Bruxelles 1901, Nr. 35; Lavori e rivista 1909; Arch. de méd. expérim. 1907, S. 697; Bull. de l'acad. Brüssel 1905. — Böttner, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1309 (hoher Lumbaldruck, 3% Ma.); Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 66; 1921 S. 773; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 1. 1920 (verschiedene Polyzythämieformen); Fortschr. d. Med. 1921 S. 460. — Breuer, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1903, Nr. 16. — Cabot, Boston med. a. surg. journ. 1899, Nr. 29; 1900, Nr. 11. — Cahn, Inaug.-Diss. Berlin 1912. — Carles, 13. franz. Kongr. 1912. — Cassirer u. Bamberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 36. — Castaigne et Heitz, Journ. de méd. franç. 1911. — Cautley, Lancet 1908. — Chauffard et Troisier, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913, S. 610. — Cheinisse, Sem. méd. 1906, S. 409. — Christian, Americ. journ. 1917, S. 547 (nervöse Zeichen). — Clark-Jones, Lancet 1911. — Collins, Med. rec. 1903, S. 807. — Comesatti, Fol. haematol. **10**, 212. — Cominotti, Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 881. — Courmont et Fabre, Lyon méd. 1911. — Cova e Bono, Policlinico 1907 (Milztuberkulose). — Curschmann, Med. Klin. 1917, Nr. 2. — Decastello, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien 1912, Nr. 9. — Dinkler, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1331. — Engelbach u. Brown, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906. — Engelking, Klin. Monatsschr. f. Augenheilk. **64**, 645. 1920 (*familiärer konstitutioneller Vaquez*); Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1140. — Eppinger, Therap. Monatshefte 1918. — Erggelet, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 34 (Frühfall). — Fainschmidt, Fol. haematol. **6**, 301. — Fischer, Brit. med. journ. 23. VI. 1904. — Foerster, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 754. — Forschbach, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 44. — Freund, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 1 (nervöse Störungen; Erythromelalgie); Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 84. — Geißböck, Kongr. f. inn. Med. 1904, S. 97. — Gläßner, Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 1475, Nr. 49. — Goldstein, Med. Klin. 1910, Nr. 38. — Gordon, Zeitschr. f. klin. Med. **68**. — Goriseff, Fol. haematol. **10**, 206. — Gstrein u. Singer, Zentralbl. f. inn. Med. 1918. — Hamilton a. Morse, Boston med. a. surg. journ. 1912, S. 963. — Händler, Inaug.-Diss. München 1913. — Hart, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 798. — Haun, Proc. of the roy. soc. med. 4. II. 1908. — Hedenius, Fol. haematol. **17**, 158. — Herringham, Brit. med. journ. 9. V. 1908. — Herrnheiser, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 315. 1919. — Heß, Sitzungsber. d. Ges. d. Naturf., Marburg 1904, Nr. 8. — Hirschfeld, Med. Klin. 1906, Nr. 23; Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 1302; Samml. zwangl. Abh. Halle 1912, Lit. Fol. haematol. O. **26**, 108. 1920. — Hnatek, Fol. haematol. **10**, 205. — Hochhaus, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1410. — Howard, Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. — Hungrecker, Inaug.-Diss. Königsberg 1914. — Hürter, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, S. 1. — Hurwitz, Journ. of the Americ. med. assoc. 1918, S. 1143. — Hutchinson a. Miller, Lancet 17. III. 1906. — Jacobs, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 44. — Jadwabnik, Inaug.-Diss. Berlin 1913. — Jaksch, Zentralbl. f. inn. Med. 1912, S. 397. — Kikuchi, Prag. med. Wochenschr. 1904, Nr. 38 (nicht typisch). — Kiralyfi, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**, 399. — Kogerer, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 5. — Koranyi, Intern. Kongr. 1909. — Körmöczi, Fol. haematol. **3**, 400. — Köster, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 22. — Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 11. — Kuttner, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 150. — Labor, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 34 (Skorbut). — Lange, Med. Klin. 1910, Nr. 23. — Laubry, Kongr.-Zentralbl.

17, 289. — Lefas, Thèse de Paris 1903. — Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 2541; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. 1906; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 6; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Löw u. Popper, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 11. — Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 1393; Med. Klin. 1912, Nr. 36. — Luce, Med. Klin. 1909. — Lüdin, Zeitschr. f. klin. Med. **84**; Strahlentherapie **10**, 213. 1920. — *Lutembacher*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1912, S. 578; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1913, S. 623. *Monogr.* Paris 1913. — Mac Keen, Boston med. a. surg. journ. 1901, S. 610. — Mackey, Birmingham med. rev. 1907. — Mac Lester, Journ. of the Americ. med. assoc. **62**. 1914. — Erich Meyer, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1910. — Miller, Fol. haematol. **10**, 321 (R. 12,1). — Moeves, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**. — Mohr, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1058. — Mönch, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 269. — Monro a. Teacher, Lancet 1913. — Morris, Bull. of Johns Hopkins hosp. **21**, 37. 1910. — *Mosse*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 52; *Die Polyglobulien, in Kraus u. Brugsch* **1920**. — Moutard-Martin et Lefas, Sem. méd. 1899, S. 198. — Müller, Fol. haematol. A. **9**, 233. — Münzer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **5**. 1908. — Nichamin, Fol. haematol. **6**, 301. — Orlowski, Progr. méd. 1912. — Osler, Americ. journ. 1903; Brit. med. journ. 1904; Fol. haematol. **1**, 423; Proc. of the roy. soc. of med. 3. I. 1908. — Pagniez usw., Fol. haematol. **16**, 107. — Parker, Kongr.-Zentralbl. **14**, 200. — Parkinson, Lancet 1912. — Pendergraß, Americ. journ. **161**, 723. 1921. — Pethybridge, Brit. med. journ. 1907. — Pfeiffer, Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. **90**. 1907. — Pic usw., Lyon méd. 1911. — Preiß, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **13**. 1903; Dtsch. med. Wochenschr. 1904, V. B. S. 230. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. **57**. 1905 — Rencki, Fol. haematol. **6**, 293. — Rendu et Widal, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 2. VI. 1899; Sem. méd. 1899, S. 198. — Rombach, Fol. haematol. **6**, 308 (unsicher). — Rosenfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 43. — Rosengart, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**. 495. 1903. — Rosin, Fol. haematol. **7**, 197. — Röver, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 52. — Roux et Lutembacher, Fol. haematol. **17**, 111. — Rubinstein, Fol. haematol. **10**, 202. — Rydgaard, Kongr. Ztbl. **21**. S. 278. — Sailer, New York med. journ. 1916, S. 1169. — Saundby, Brit. med. journ. 1907. — Saundby a. Russel, Lancet 1902. — Scheiner, Inaug.-Diss. Gießen 1913. — Schmidt, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 487. — R. Schmidt, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 102; Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 207; 1905, S. 2364. — Schmilinsky, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2582. — Schneider, Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 413 u. 824 (zweifelhaft); Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 689 (Sektionsbefund). — Schulmann u. Weismann, Arch. des malad. du coeur **13**, 354. 1920. — *Senator*, Zeitschr. f. klin. Med. **60**. 1906; *Monogr.* 1911, Hirschwald, Berlin; Intern. Kongr. Budapest 1909; Zeitschr. f. klin. Med. **68**; Naturf.-Vers. 1906. — Stähelin, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 3. — Stern, Med. Klin. 1908, Nr. 2, 3, 27. — Strauß, Thera. d. Gegenw. **61**, 180. 1920. — Stroë, Fol. haematol. **7**, 133. — Tancré, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **123**. 1917. — Taschenberg, Dtsch.med.Woch. 1921, S.774. - Thaysen, Kongr.-Zentralbl. **13**, 282. — Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1902, S. 163 u. 372; 1904, Nr. 6 u. 7. — Uhthoff, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **44**. 1906. — Vaquez, Sem. méd. 1892, S. 192; Cpt. rend. de la soc. de biol. 7. V. 1892; 2. III. 1895; 16. VII. 1904; Trib. méd. 1904; Lyon méd. 1911. — Vaquez et Laubry, Soc. méd. hôp. Paris 22. VII. 1904 u. Trib. méd. 1904: Lyon méd. 1911. — Wagner, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 8; Sammlg. wiss. Arb. Nr. 3. Langensalza 1913. — Wakasugi, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 47. — Watson, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2073. — Watson-Wemyß, Brit. med. journ. 1913. — P. Weber, Monogr. 1908; Quart. journ. of med. 1908; Transact. of the clin. of soc. London 1905 u. 1907. — Fol. haematol. 1905, S. 337; Lancet 13. V. 1905. Weber u. Watron, Brit. med. journ. 26. III. 1904. — Weintraud, Zeitschr. f. klin. Med. **55**. 1904. — Westenhöffer, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 36. — Westenhöffer u. Hirschfeld, Verein f. inn. Med. Berlin 15. VIII. 1907. — White, Lancet 1912, S. 7. — Winter, Inaug.-Diss. Breslau 1907; Med. Klin. 1908, Nr. 27. — Zadek, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 50. — Zamfirescu, Fol. haematol. 1904, S. 726. — Zandy, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1207; Schmidts Jahrb. 1905. — Zeller, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 51.

Symptomatische Polyglobulien, Erythrozytosen (Hirschfeld).

Die Polyglobulien unterscheide ich schon nach dem Blutbefunde scharf von Polycythaemia vera; denn bei bloß symptomatischen Polyglobulien trifft man sehr wenig junge rote und junge myeloische Blutzellen. Es besteht eine mäßige *ruhige Mehrleistung*, aber keine hemmungslose ungeordnete Reizung beider Gewebe mit stärkster Hyperaktivität.

Man kann folgende Formen von Polyglobulien unterscheiden:

1. Bei Eindickung des Blutes durch starke Schweiße oder Flüssigkeitsverluste, daher nur vorübergehend, so auch bei Ulcus pylori mit Erbrechen (Bing) und Trichinosis (Stäubli).

2. Bei Zyanose durch Herz- oder Lungenleiden (Lungentuberkulose R. bis 12,06 [Bernard], Pneumothorax), Apoplexien, Emphysem, Asthma, Bronchiektasien.

3. *Toxische Polyglobulie* (s. S. 482).

4. Sog. *Polycythaemia hypertonica* (Geisböck) bei Atherosklerose, Hypertonie und Nephritis (s. S. 473).

5. *Milztuberkulose* } bei Funktionsausfall der Milz und Störung der inneren
6. *Splenomegalien* } Korrelation Milz und Knochenmark (S. 460).

7. *Polyglobulie der Neugeborenen* (S. 94 u. 222).

8. *Reparative Polyglobulie* bei der Kompensation von Anämien und Chlorose, auch bei Leukämie unter Röntgenbesserung und nach Behandlung mit Blutgiften in mäßiger Dosis (S. 268).

9. *Hormonale innersekretorische Polyglobulie.* Ihre Existenz (außer bei Milzaffektion) ist unsicher. Die Vermehrung auf Adrenalin muß wohl anders gedeutet werden.

Vereinzelt gefundene hohe R.-Werte bei innersekretorischen Krankheiten sind vorläufig schwer zu deuten.

10. *Polyglobulie bei Kriegsteilnehmern.* Wohl komplexe Ursache; wenig geklärt.

Naunyn (1872) hatte zuerst bei *chronischer Dyspnöe* erhebliche Steigerung der Hb.-Werte festgestellt, eine Beobachtung, die später allgemein bestätigt worden ist. Tönissen fand bei kongenitaler Pulmonalstenose Werte von 7,5 und 8,82 R., und später sind gleichsinnige Vermehrungen von Penzoldt, Banholzer, Krehl, Vaquez, Weber und besonders Frommherz (Frommherz 9,1, Weber 10,1) bei kongenitaler Pulmonalstenose mitgeteilt worden. Bei Verschlimmerung der Zyanose geht zumeist die Zahl der R. noch in die Höhe; allein es kann auch (Frommherz), und dies ist theoretisch sehr wichtig, eine bedeutende Abnahme auftreten.

Bei der Untersuchung von *Herzkranken* fehlt im Stadium voller Kompensation ein abnormes Verhalten; ein solches tritt erst bei Kompensationstörung auf, und alsdann findet man, wie hauptsächlich die Studien von Stintzing und Gumprecht und besonders Grawitz darlegen, zunächst eine Verminderung der R. und eine Hydrämie des Blutes. Dauert aber die Stauung und Dyspnöe länger, so stellt sich nun umgekehrt eine Vermehrung der R. ein, während das Serum abnorm wasserreich bleibt.

Bei der Kuhnschen Saugmaske traf Kuhn eine erhebliche Zunahme der R. für längere Zeit, jedoch nur, wenn eine Reaktion des Knochenmarkes erwartet werden konnte, und die Vermehrung fehlte daher bei schweren Anämien und alten Leuten (Kuhn, Grober). Kuhn führte auch den Nachweis, daß bei gleichzeitiger O_2-Atmung die Vermehrung ganz fehlt. Ganz ähnliche Resultate ergaben sich auch bei der Unterdruckatmung nach Bruns (Berneaud), wobei eine R.-Zunahme erst durch Entleerung von Depots und dann nachher als wirkliche Neubildung angenommen werden mußte.

Hierher zählt auch die von Gordman (Journ. of the Americ. med. assoc. 74, 1515. 1920) geschilderte Zunahme der R. (80000—2000000) auf intraperitoneale Sauerstoffeinblasung.

Erklärungsversuche. 1. Zuerst wurde an Stauung als Ursache der R.-Zunahme gedacht und dabei eine Analogie mit dem bekannten Cohnheimschen Experiment angenommen, bei dem die Ligatur einer Schenkelvene eine Verlangsamung des Blutstromes und Transsudation aus den Kapillaren der Schwimmhaut eines Frosches ergeben hatte. Viele Autoren nahmen daher an, daß bei langsamerer Zirkulation die Verdunstung von Haut und Lungen stärker sei (*Verdunstungstheorie*).

Im Gegensatz zu diesen Befunden hatte Oertel bei Zirkulationsstörungen eine allgemeine Verdünnung des Blutes (Plethora serosa) zur Grundlage seiner Therapie der Herzkrankheiten gemacht. Diese Voraussetzung erwies sich indessen bei zahlreichen Nachprüfungen (Bamberger, Lichtheim, Grawitz, Hammerschlag usw.) als irrig, indem allgemein trotz des Bestehens von Ödemen das Gesamtblut bei chronischen Kompensationsstörungen konzentrierter und an R. reicher nachgewiesen wurde.

2. Manche Autoren nahmen eine wahre *Vermehrung der Blutmenge* bei der Kompensationsstörung an (Stintzing und Gumprecht), wodurch zunächst freilich nur die Verdünnung des Serums, nicht aber die Zunahme der R. erklärt war.

3. Grawitz deutet die anfängliche Verdünnung des Blutes als Übertritt von Gewebslymphe in die Blutbahn, als Folge von Sinken des Blutdruckes und Erweiterung der Kapillaren; die schließliche Vermehrung der R. führt er auf *Eindickung*[1]) zurück infolge größerer Verdunstung in den erweiterten Kapillaren der Lungen bei langsamer Zirkulation.

Plehn hat aber lebhafte Bedenken gegen eine solche Annahme vorgebracht, auch Priese lehnt die Eindickungstheorie nach experimentellen Forschungen ab und nimmt stärkere Neubildung an, desgleichen Eiger bei Emphysem, Senator bei Zirkulationsstörungen.

Mit einer allgemeinen Eindickung steht auch im Widerspruch „die auffällig niedrige Konzentration" des Blutserums.

Bei seiner Beobachtung von 7 M.-R. beim Erbrechen infolge Ulcus ventriculi nimmt Bing einen großen *Salzverlust* des Körpers und infolge davon eine kompensatorische Flüssigkeitsabnahme im Blute an.

4. Koranyi, Breitner, Bence geben eine andere Erklärung. Durch Stauung und CO_2-Zunahme des Blutes steigt die Viskosität des Bluts, und die Zirkulation wird daher auch durch diesen Faktor verlangsamt. Es genügt die Sauerstoffaufnahme der Gewebe aus dem langsam fließenden Blute nicht mehr, und es müssen daher, wie stets *bei O_2-Mangel*, mehr R. in der Raum- oder Zeiteinheit vorhanden sein, um den Gaswechsel normal zu gestalten. Es tritt also eine wahre Polyglobulie durch *kompensatorische Mehrleistung* des Knochenmarkes ein. Koranyi und Bence sowie Croom konnten zeigen, daß auch die Polyglobulie bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern auf Sauerstoffeinatmung geringer wird, ebenso die Viskosität. Bekanntlich ist die Größe des Gaswechsels selbst bei schwerer Anämie normal. Unzweifelhaft wird aber der Organismus, sofern er dazu imstande ist, bei ungenügender R.-Zahl doch mit allen Mitteln auf eine Annäherung an physiologische Zustände tendieren. Blutneubildung wird auch von Pierre Marie, Reinert, Kuhn und Grober angenommen.

Aus allen Prüfungen geht mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß trotz hoher R.-Zahl das Serum stark verdünnt ist. Das entscheidet gegen die Eindickung im Lungenkreislauf; denn eine wirkliche Eindickung müßte hydrämische Zustände aufheben. Das Verhalten des Blutes wäre besser erklärt, wenn die anfängliche Verdünnung des Blutes bei der Kompensationsstörung allmählich durch eine starke Neubildung von R. trotz hydrämischen Serums aufgehoben würde, und dafür sprechen sehr die von Koranyi und Bence vorgebrachten Argumente. Da die Vermehrung aber nicht rapid auftritt, so hat man kernhaltige R. nicht zu erwarten. Wohl entscheidend für die Erklärung dieser Polyglobulie durch Neubildung sind aber die Erfahrungen von Kuhn und Grober mit der Saugmaske, indem hier eine Vermehrung trotz Stauung nur bei Suffizienz des Knochenmarkes eintritt und bei O_2-Atmung ausbleibt.

Toxische Polyglobulie. Eine Polyglobulie ist auch bei Kohlenoxydgasvergiftung vorhanden. Reinhold, der über 2 Beobachtungen berichtet, traf sogar R.-Werte bis 11,2, dabei aber nur 90% Hb., bei 8,22 R. sogar nur 62% Hb. Ähnlich sind die Ergebnisse von Limbeck, Silbermann, Münzer und Palma. Münzer erklärt die

---

[1]) Auf subkutane und intravenöse Pituitrin- und Adrenalininjektionen in hoher Dosis konstatierten Falta und seine Mitarbeiter eine eigenartige Polyglobulie mit Zunahme bis 100% in allen Gefäßen. Dabei nimmt das Hb. nicht zu und bleibt fast gleich. Die Autoren sehen als Ursache an: 1. Gefäßkrampf und Plasmaaustritt; 2. Schizozytenbildung der R. und Einschwemmung junger Knochenmarkszellen. Die Polyglobulie dauerte bis über 31 Stunden. Lamson nimmt vermehrten Widerstand im venösen Abflußgebiet der Leber und dadurch Eindickung an.

Zunahme nur durch Eindickung infolge des Erbrechens. Daraus scheint zunächst hervorzugehen, daß eine gesteigerte Bildung von Erythrozyten vorliegt, wobei die Insuffizienz des Knochenmarkes augenfällig entgegentritt. v. Koranyi und Bence nehmen gleichfalls Neubildung an. Die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes und damit der O_2-Gehalt des Blutes ist reduziert und muß sich der Organismus durch Polyglobulie verteidigen. Roth konnte unter 5 Fällen nur einmal Polyglobulie finden und zweimal mäßige Leukozytose. Die Eos. fehlten stets. Freilich kann dieses Zurückbleiben des Hb. auch ganz wohl als toxische Schädigung des Knochenmarkes erklärt werden, und wäre wegen des F.-I. allein noch keine Neubildung anzunehmen.

Polyglobulie wird auch bei Phosphorvergiftung, bei chronischem Alkoholismus (Tallqvist) konstatiert, ebenso bei Beginn einer Trichinosis, nach Friedmann bei chronischem Ulcus duodeni. Sabrazès traf Polyglobulie auch bei Genitalhypoplasie mit Amenorrhöe.

Literatur der Polyglobulie bei Stauung, Dyspnoe, kongenitalen Herzfehlern usw.

Ambard et Fiessinger, Arch. de méd. expérim. 1907, S. 164 (kongenitale Herzfehler). — Askanazy, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **59**. 1897. — Aubertin, Arch. des malad. du coeur 1913, S. 103. — Bamberger, Wien. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 1. — Banholzer, Zentralbl. f. inn. Med. 1894, Nr. 28. — Bence, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1451. — Benczur u. Czatary, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **46**. 1890. — Bernard usw., Fol. haematol. **16**, 106. — Berneaud, Fol. haematol. A. **19**, 132. 1915. — Bertelli, Falta, Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. — Bic u. Maar, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99** (kongenitale Herzfehler). — Bing, Kongr.-Zentralbl. **12**, 568. — Breitner, Fol. haematol. 1905, S. 448. — Bürker usw., Arch. f. d. ges. Physiol. **167**, 148. 1917 (Pneumothorax). — Carnot, Cpt. rend. de la soc. de biol. 3. XI. 1906. — Desbuis et Langlois, Cpt. rend. de la soc. de biol. 21. VII, 15. XII. 1906. — Dinkler, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1331. — Eiger, Fol. haematol. **7**, 233 (Emphysem). — Friedmann, Med. rec. 1913 u. 1914; Arch. f. Verdauungskrankh. 1913. — Frommherz, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 40. — Gardère, Lyon méd. 1908 (kongenitale Herzfehler). — Grawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54**. 1895. — Grober, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1907, S. 191. — Gstrein u. Singer, Zentralbl. f. inn. Med. 1918, Nr. 27. — Gutstein, Zeitschr. f. Tuberkul. **26**. 1916. — Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. **21**. 1892. — Herman, Kongr.-Ztbl. **21**, S. 371. — Hertz u. Ehrlich, S. 268. — Heß, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **95**. 1909. — Holmes, Internat. clin. **3**, 112. 1920. — Itami, Fol. haematol. **6**, 425. — Kaulen, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 50 (bei Fliegern). — Koranyi, Fol. haematol. 1906, S. 677. — Krehl, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **44**. 1889; Pathologische Physiologie. — Kuhn, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1907, S. 184; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 37; 1909, Nr. 45; Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 16 u. 35; 1911, S. 1876; Therap. Monatshefte 1910. — Laks, Inaug.-Diss. Berlin 1911. — Lamson, Kongr.-Zentralbl. **16**, 534. — Lange, Med. Klin. 1910, Nr. 23; 1911, Nr. 44 (bei Apoplexie). — Langlois et Desbouis, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907, S. 253. — Lichtheim, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1888. — Limbeck, Lehrbuch. — Marie, Sem. méd. 1895, S. 34. — *Mosse*, S. 479; Zeitschr. f. klin. Med. **79**. — Münzer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **5**. — Münzer u. Palma, Zeitschr. f. Heilk. **15**. — Neißer, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1206 (R. 9,0, Hb. 85 bei Schlafsucht). — Oertel, Leipzig 1884; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **50**. 1892. — Penzoldt u. Tönissen, Berl. klin. Wochenschr. 1881, S. 457. — Pick, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1296; Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 712 (Herzschuß). — Piotrowski, Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 24. — Plehn, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. 1907. — Priese, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **5**. — Quiserne, Thèse de Paris 1902. — Reinert, S. 258; Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 15. — Reinhold, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 739. — Roth, Zentralbl. f. inn. Med. **35**. 1910. — Senator, S. 479. — Senator u. Krause, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1428; Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 27. — Silbermann, Prag. med. Wochenschr. 1907, Nr. 14. — Singer, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1165. — Steiger, Med. Klin. 1912, Nr. 43. — Stintzing u. Gumprecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **53**. 1894. — Tallqvist, Therap. d. Gegenw. 1917, Nr. 7 (bei Alkoholismus). — Vaquez, Cpt. rend. de la soc. de biol. 2. V. 1895. — Vaquez et Quiserne, Cpt. rend. de la soc. de biol. 12. VII. 1902. — Wassermann, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 927 (bei Kriegsteilnehmern). — Watson, Edinburgh med. journ. 1911. — Weber, Edinburgh med. journ. 1906; Practitioner 1908, April; Edinburgh med. journ. 1909; Transact. clin. soc. 1907; Arch. des malad. du coeur 1913, S. 266. Brit. med. journ. 1920, S. 658 (Übersicht der Polyglobulien). — P. Weber u. Dorner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. — Zuccola, Policlinico 1921, S. 751.

Polyglobulie im Höhenklima.

Das Problem der starken R.-Vermehrung im Hochgebirge beschäftigt seit längerer Zeit eine große Zahl von Forschern; doch scheint heute ein gewisser Abschluß der Probleme erreicht.

Paul Bert entdeckte die bedeutende Hb.-Steigerung in den Anden bei 4400 m, und seither haben zahlreiche Nachuntersuchungen, besonders von seiten der Miescherschen Schule, die Richtigkeit dieser Angaben erwiesen. Es wird eine nahezu gesetzmäßige Zunahme der R.-Zahl mit steigender Meereshöhe angegeben, z. B. am Meere der Durchschnitt 4,97 (Laache), in Zürich (450 m) 5,752 (Stierlin; dies ist viel zu hoch!), in Davos (1560 m) 6,551 (Kündig), in Arosa (1800 m) 7,0 (Egger), in den Anden (4400 m) 8,0 (Viault).

Diese Vermehrungen beginnen nach den älteren Angaben anfänglich rasch (600—800000 in 24 Std.), erreichen die definitiven Höhen aber erst nach längerer Zeit (ca. 8—14 Tagen und später). Abderhalden dagegen fand bei Tieren sofortige und gleichbleibende Erhöhung. Von manchen Untersuchern ist ein Zurückbleiben der Hb.-Werte konstatiert worden; dagegen traf Abderhalden unter ganz besonders sorgfältigen Bestimmungen an Tieren vollkommene Parallele der R.- und Hb.-Werte. Kernhaltige R. sind stets vermißt worden. Manche Autoren fanden Mikrozyten, die ich entschieden als Artefakte deuten möchte.

Bei der Rückkehr aus dem Hochgebirge nimmt die abnorme R.-Zahl bei Mensch und Tier anfänglich rasch, dann langsam ab, bis sie wieder den Ausgangspunkt erreicht; jedoch nimmt Bürker einen gewissen Grad bleibender Zunahme an. Nie ist während dieser Abnahme ein Anhaltspunkt für Blutzerfall gewonnen worden. Urobilin, Ikterus und vermehrte Eisendepots in der Leber wurden konstant vermißt.

Analoge Untersuchungen sind an Tieren in der *pneumatischen Kammer* unter vermindertem Luftdruck vorgenommen worden (Grawitz, Schauman und Rosenqvist, Fießler, Aron). Auch hier ist eine bedeutende und rasch eintretende Vermehrung aufgetreten; aber die Einzelbefunde weichen nicht unwesentlich voneinander ab.

Während nämlich Schauman und Rosenqvist anfänglich sogar Verminderung der R. und des Hb. konstatierten, trat später erst eine Zunahme auf, bei der große und kernhaltige R. bemerkt wurden. Diese Versuche erscheinen wegen ungünstiger Versuchsbedingungen nicht einwandfrei. Dem Auftreten von Normoblasten möchte ich bei Tieren auch keine größere Bedeutung beilegen, indem oft schon ohne ersichtliche Krankheit solche Zellen vorkommen, und gewisse Schwankungen bei Tieren viel rascher und auf geringere Reize eintreten im Vergleich zum Menschen.

Fießler beobachtete parallele R.- und Hb.-Zunahme in der pneumatischen Kammer. Gleichzeitig nahmen auch die L., und zwar noch erheblicher zu; desgleichen stieg das spezifische Gewicht des Blutes. Irgendwelche Anzeichen für R.-Neubildung fehlten, und der Autor glaubt eine solche um so sicherer ablehnen zu dürfen, als eine Neubildung der L. unerklärlich erschiene.

Bei *künstlichem Pneumothorax* bewies Bürker einen raschen Hb.- und R.-Anstieg, wobei die R.-Zunahme erheblicher war, während die Refraktion des Serums unverändert blieb, also Eindickung fehlte.

Auch bei den *Luftballonfahrten* fanden Gaule und nachher Jolly, Abderhalden, Zuntz und Schrötter R.-Steigerung, die indessen nicht sehr ausgesprochen ist und bei Bensaude (Hämatokrit) nur 4—6%, bei Jolly 12% trotz Anstieg bis zu 4000 m ausmacht. Calugareanu und Henry fanden 11—26%.

In diesen Versuchen bewegen sich R. und Hb. parallel, Poikilozytose, Mikro- und Makrozyten fehlen. Erythroblasten wurden zu Unrecht verzeichnet, jedoch vereinzelt bei Fliegern von E. Meyer und Seyderhelm gefunden.

Tiere verloren im Luftballon etwas an Gewicht, aber nicht parallel der R.-Zunahme. Henry et Jolly, Lapique usw. trafen eine Polyglobulie nur in den peripheren

Gefäßen, nie in den zentralen, ebenso Foà, Armand-Delille bei Tieren, die rasch in beträchtliche Höhe gebracht wurden. Mit der Ankunft auf dem Erdboden entsprachen alle Werte bei Tieren und Menschen wieder den anfänglichen.

Bestrahlungen mit Quarzlampe (Berner) ändern an Hb. und R. nichts, lassen jedoch die L. und besonders die N. an Menge abnehmen.

Erklärung der Höhenpolyglobulie.

I. Die Gottsteinsche Annahme, daß die ganze Vermehrung nur durch die Abhängigkeit der Größe der Thoma-Zeißschen Kammer vom Luftdruck bedingt sei, ist irrig und widerlegt.

II. Sahli, Limbeck und besonders Grawitz nahmen Eindickung des Blutes an. Es würde viel mehr Wasser verdunsten und das Blut daher konzentrierter werden. Später zog Grawitz diese Theorie zugunsten der Bungeschen zurück.

III. Zuntz vertrat anfänglich eine ungleiche Verteilung der R. in Haut und inneren Organen.

IV. Bunge und Abderhalden schließen eine wirkliche Neubildung aus und nehmen an, daß durch vasomotorische Vorgänge Plasma an die Gewebe abgegeben und dadurch die R.-Zahl in der Raumeinheit gesteigert werde.

V. Sehr viele Autoren, besonders Miescher und seine Schule, verfochten eine *wahre Neubildung*, die mit dem verminderten O_2-Partialdruck in Beziehung gebracht wurde.

Für die Erklärung der eintretenden Vorgänge muß ein prinzipieller Unterschied gemacht werden zwischen rasch auftretenden Vermehrungen, z. B. bei Ballonfahrten und Fliegern, und jenen erst allmählich erreichten Maximalwerten bei längerem Aufenthalt in der Höhe.

Die Ballonfahrten haben in ausgezeichneter Weise gelehrt, daß es erhebliche, immerhin nicht sehr starke, Vermehrungen gibt, die nur scheinbare sind. Geradeso rasch wie sie auftreten, verschwinden sie schon wieder. Diese Zunahmen sind nicht Folge von stärkerer Verdunstung; denn bei der Ankunft auf der Erde sind die Normalzahlen wiederum da, sogar trotz geringer Gewichtsabnahme. Es kann daher auch Neubildung gar nicht in Frage kommen. Es bleibt also nur möglich, an Plasmaabgabe an die Gewebe oder an ungleiche Verteilung zu denken. Alle Tierversuche sehr vieler Forscher ergeben ohne Ausnahme die Richtigkeit dieser letzteren Theorie der Verschiebungserythrozytosis, wie ich sie nennen möchte.

Bei dem *längeren Aufenthalt* in größerer Höhe kommen verschiedene Faktoren in Betracht. Lediglich ungleiche Verteilung kann hier nicht mehr vorliegen; denn bei der Rückkehr in die Tiefe braucht es immerhin, im Gegensatz zum Ballonversuch, eine Reihe von Tagen bis zur Einstellung auf die Normalzahl. Auch konnte Egger und Foà einen Unterschied zwischen inneren und äußeren Gefäßen nicht finden. Sodann erwies sich die Gesamt-Hb.-Menge pro Kilo Körpergewicht nach Jaquet und Suter, Abderhalden, Löwy und Müller als wesentlich erhöht. Dagegen ist anfänglich die ungleiche Verteilung genau so wie bei der Ballonfahrt im Spiele.

Die Eindickung infolge stärkerer Verdunstung mag hier eine gewisse Rolle spielen; wichtiger wohl ist der Übertritt von Plasma in die Gewebe (Bunge), kommt aber auch nur im Anfang in Frage. Abderhalden fand das Serum der Höhentiere etwas reicher an Eiweiß. Wie steht es nun mit der Neubildung? Theoretisch müßte eine solche nach Koranyi erwartet werden; denn es wird der Organismus, sofern die blutbildenden Organe dazu fähig sind, bei vermindertem O_2-Druck mit Polyglobulie reagieren. Es ist nicht einzusehen, warum das hier anders sein sollte als bei Zirkulationsstörungen und bei CO-Vergiftung.

Abderhalden glaubt, der Organismus wisse sich dadurch zu helfen, daß er in der Raumeinheit bei stärkerer Konzentration des Blutes mehr R. in den Lungen passieren lasse. Dabei erscheint nur auffallend, daß der Körper sich gegenüber der Reduktion der Zirkulationsgröße dauernd passiv verhalten sollte.

Für Neubildung spricht die sichere Erhöhung des Gesamt-Hb. und das erst allmählich eintretende Maximum der R.-Zahl, wobei offenbar doch bei

den meisten Menschen das Hb. zurückbleibt. Das Fehlen von Normoblasten kann sicherlich nicht als Gegenbeweis herangezogen werden; denn man sieht diese Zellen bei sehr starken, aber nicht gerade stürmischen Neubildungen geradezu häufig ebenfalls nicht. Für Neubildung spricht entscheidend der Nachweis von Bence, daß die Höhenpolyglobulie durch O_2-Einatmungen verschwindet und in der Höhe dadurch verhindert werden kann. Auch der Befund von Bürker, der in der Leber der Tiere zuerst mehr, dann allmählich immer weniger Eisen und schließlich nach 3 Wochen verminderten Eisengehalt nachweisen konnte, spricht für Aufbau von R. wegen Eisenverbrauch.

Im gleichen Sinne zeugen die Zuntzschen Knochenmarksbefunde an Tieren, die einige Zeit in der Höhe gelebt haben, in denen im Vergleich zu den Kontrolltieren erheblich ausgedehntes funktionierendes Mark nachgewiesen werden konnte. Infolge dieser Hyperfunktion des Knochenmarkes traf daher Weber im Hochgebirge die experimentelle Blutgiftanämie viel geringer und die Reaktion viel stürmischer (mit Normoblasten und Zellen mit Kernresten), und es brauchten die Tiere für den Ausgleich der erzeugten Anämie nur den dritten Teil der Zeit gegenüber Versuchstieren in der Ebene.

Bürker hat bei äußerst sorgfältiger Technik nur eine mäßige Zunahme der *Hb.-Werte von 8—11%* und der *R.-Zahlen von 4—12%* nachgewiesen, mit erheblichen individuellen Schwankungen; auch bei Laquer erreicht die definitive Zunahme nur 15% für Hb. und R.

Überhaupt zeigt es sich in allen neueren Untersuchungen (bes. Frenkel) immer mehr, daß die individuellen Verhältnisse entscheidend sind und große Unterschiede bestehen. Es liegt aber eine biologische Reaktion vor, die stark von der Reaktionsfähigkeit und Anlage des Einzelnen abhängt, und nicht ist es, wie man früher geglaubt hat, eine Änderung, die durch physikalische Bedingungen dem Körper gleichsam nolens volens aufgezwungen wird, sondern eine Reaktion, die gar nicht selten völlig fehlt.

Stäubli (und ähnlich Wanner und Ruppaner) traf in der Höhe keine L.-Zunahme, sondern leichte Abnahme: nach einiger Zeit im Mittel L. 6675, N. 52,6, Eos. 2,2, $\mathcal{L}$. 27,7, Monoz. 17,1, Ma. 0,4, also einseitige Monozytenzunahme, die aber von Bär und Engelmann vermißt worden ist. Alle Untersucher stellen außerdem als konstant eine deutliche Lymphozytose fest und Ruppaner erbrachte den Beweis, daß beim Übergang von der Ebene in große Höhe eine mäßige Akklimatisationsleukozytose für einige Wochen eintritt mit Vermehrung der Neutrophilen und der Lymphozyten. Stäubli hat ferner nach einiger Zeit auch eine Viskositätszunahme nachweisen können. Sie betrug ca. 11%. Auch diese so mäßige Zunahme schließt eine so bedeutende Höhenpolyglobulie, wie man sie früher behauptet hatte, vollkommen aus. Nach Viault ändert sich die Konzentration des Plasmas in der Höhe nicht; Frenkel-Tissot bewies aber mit einwandfreier Technik, daß fast immer eine Verminderung des Serumeiweißes, also eine Hydrämie eintritt und dabei eine Erniedrigung der Gobuline.

Kestner wollte die Höhenpolyglobulie nur auf den Einfluß des Sonnenlichtes zurückführen, Meyer und Pick fanden aber auch ohne Lichteinfluß in der Höhe schon die Zunahme.

Literatur zur Polyglobulie im Höhenklima.

Abderhalden, Zeitschr. f. Biol. **63**, 125 u. 443. 1902; Pflügers Arrh. f. d. ges. Physiol. **92**. 1902; **110**. 1905; Med. Klin. 1905, Nr. 9. — Armand-Delille et Mayer, Cpt. rend. de la soc. de biol. 25. X. 1902; 31. X. 1903; Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1904, Nr. 3. — Aron, Zeitschr. f. klin. Med. **75**, 126. 1912. — Baer u. Engelmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**, 56. 1913. — Bence, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 37. — Bensaude, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1901, S. 1084. — Bert, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1902. — Bürker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **105**.

1904; Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 6; 1911, S. 769; 1913, S. 2442; Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1911, 1913. — Bürker, Joos, Moll, Neumann, Zeitschr. f. Biol. **61**, 508. 1913. — Bürker, Ederle u. Kircher, Zentralbl. f. Physiol. 1913, S. 623; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **167**, 148. 1917 (Pneumothorax). — Calugareanu et Henry, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1901, S. 1037. — Campbell, Fol. haematol. 1904. — Cohnheim, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 787. — Cohnheim usw., Zeitschr. f. physikal. Chemie **78**, 62. 1912. — Cohnheim u. Weber, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 225. 1913. — Culpepper, Kongr.-Zentralbl. **17**, 289 (Flieger). — Egger, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1893, S. 262; Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. **39**. 1897. — Egger, Karcher, Miescher, Suter u. Veillon, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **39**. 1897. — Fießler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**. 1904. — Foà, Fol. haematol. 1904, S. 344. — Frenkel-Tissot, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1616; Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 24. — Gaule, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **89**. 1902. — Gottstein, Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 20; Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 40. — Gottstein u. Schröder, Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 27. — Grawitz, Lehrbuch, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 33. — Guillemard et Mory, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1906, S. 651; Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1907, S. 17. — Henry, Jolly et Lapique, Cpt. rend. de la soc. de biol. 23. VII. 1904. — Hirschlaff, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 15 (Flieger). — Jakoby, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914. — Jaquet, Physiologische Wirkung des Höhenklimas. Basel 1904. — Jaquet u. Suter, Schweiz. Korrespbl. 1894. — Jolly, Cpt. rend. de la soc. de biol. 30. XI. 1901. — Karcher, Suter u. Veillon, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **39**. 1897. — Kestner, Zeitschr. f. Biol. **70**, **73**, 1. 1921. — Kündig, Schweiz. Korrespbl. 1897, Nr. 1. — Laquer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **110**, 189. 1913. — Löwy, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 4. — A. Löwy, J. Löwy u. Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. **66**. 1897. — Masing u. Morawitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1910. — Meissen, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 14. — Meissen u. Söhröder, Münch. med. Wochenschr. 1897 u. 1898. — Mercier, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **26**. 1894. — Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1320. — Erich Meyer u. Seyderhelm, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 41. — Miescher, Schweiz. Korrespbl. 1893, S. 810. — Miescher u. Jaquet, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **39**. 1897. — Nick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914. — Peters, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 181. — Reymond, Cpt. rend. de la soc. de biol. 23. XI. 1901. — Ruppaner, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 6. — Schauman u. Rosenqvist, Zentralbl. f. inn. Med. 1896, Nr. 22; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **68**. 1897; Zeitschr. f. klin. Med. **35**. 1898. — Schneider, Americ. journ. of physiol. **32**. 1913; **36**. 1915. — Schrötter u. Zuntz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **92**. 1903. — Schumburg u. Zuntz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**. 1896. — Stäubli, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910; Obereng. med. Festschr. 1910. — Staines, Arch. f. int. Med. **14**. 1914. — Sundstroem, Kongr.-Zentralbl. **17**, 114. — Suter u. Jaquet, Schweiz. Korrespbl. 1898, Nr. 4. — Turban, Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 24. — Van Vornfeld, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **92**. 1902. — Viault, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **111**, 917. 1890; **112**, 295. 1891; Gaz. de méd. de Bordeaux 1913. — Weber, Inaug.-Diss. Zürich 1917. — Weiß, Zeitschr. f. physikal. Chemie **22**. 1897. — Wolff u. Koeppe, Münch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 11 u. 43; Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1893, S. 277. — Zuntz, Löwy, Müller, Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906.

Infektionskrankheiten.

Allgemeines, besonders auch hämatologische Beurteilung der Prognose.

Der Einfluß fast aller Infektionskrankheiten auf Blut und blutbildende Organe ist unverkennbar. Dabei treten vielfach nicht nur allgemeine Veränderungen auf wie Anämie, Hydrämie und entzündliche Leukozytose, sondern oft kommt einer bestimmten Krankheit auch ein *ganz bestimmter Befund*, besonders in bezug auf die *weißen Blutkörperchen* zu, der durch die *spezifischen Toxine* der Krankheit selbst, nicht nur durch Kranksein im allgemeinen bedingt ist.

Anämie ist *bei* allen *Infektionskrankheiten* etwas sehr Häufiges. Bei der Steigerung der vitalen Prozesse findet ein Mehrverbrauch roter Blutkörperchen statt. Viel wichtiger ist aber die direkte Schädigung der Erythropoese durch Toxine (experimentell z. B. durch Fejas bewiesen), und durch Entzündungs-

herde und Nekrosen im Knochenmark selbst. Diese im wesentlichen toxogenen Anämien bieten nahezu konstant eine stärkere Reduktion des Hb. im Vergleich zur R.-Zahl, als Ausdruck einer Insuffizienz der R.-Bildung. Morphologisch wird man daher blasse Erythrozyten nachweisen können und als regenerative Zeichen vielfach auch polychromatische, basophil gekörnte und gelegentlich einzelne Normoblasten. Der Grad der Anämie ist von vielen Faktoren abhängig, steht aber in unverkennbarer Beziehung zur Schwere und Dauer des Leidens.

Am interessantesten und wichtigsten sind die *Veränderungen* in der Zahl und Zusammensetzung *der Leukozyten*, weil hier die spezifischen Toxine die L.-Kurve zeichnen. Deshalb bieten gewisse Krankheiten ein bestimmtes L.-Bild, oder besser gesagt bestimmte zeitliche Schwankungen in den Mengen der einzelnen L.-Arten, so Typhus abdominalis Leukopenie, kruppöse Pneumonie und Skarlatina Leukozytose. Auch in bezug auf die einzelnen Arten bestehen große Differenzen. Während die kruppöse Pneumonie vor der Krise keine Eos. aufweist, sind diese Zellen bei Scharlach auf der Höhe der Affektion erheblich und oft ganz gewaltig vermehrt.

Um absolut gültige Gesetze handelt es sich freilich nicht, denn Komplikationen und Mischinfektionen können wesentliche Modifikationen durch das Hinzukommen neuer Gesetze bedingen. Fieber und verschiedene Ernährung machen freilich nichts aus. Solche Reize erreichen gegenüber der dominanten Reizstärke der Toxine den Schwellenwert der Erregung nicht.

Bei Leukozytose liegt eine lebhafte Reizung und Steigerung der Leukopoese, bei Leukopenie zumeist eine Hemmung vor, um einen gewissen, oft sehr beträchtlichen Grad von Insuffizienz des Knochenmarkes.

Es gibt aber auch von Allgemeinerscheinungen abhängige L.-Schwankungen wie die postinfektiöse Lymphozytose und Eosinophilie, die gesetzmäßig die Erholung des Patienten begleiten.

Auf allgemeine biologische Erscheinungen ist es auch zurückzuführen, wenn diejenige Zellart, die auf der Höhe des Leidens vermehrt war, in der Rekonvaleszenz niedrige Werte aufweist, und umgekehrt jene L.-Arten bei der Genesung vermehrt auftreten, die auf der Höhe des Prozesses völlig gefehlt hatten oder wesentlich reduziert waren.

Endlich ist auf die Möglichkeit starker L.-Veränderungen durch Allergiephänomene hinzuweisen. Für Tuberkulose ist die Tuberkulinleukozytose von Sahli zu erwähnen, dazu die Eosinophilie (Brösamlen); für Trichophytinreaktion hat Miescher (Dermatol. Wochenschr. 1915, S. 1011) neutrophile Leukozytose und $\mathcal{L}$.-Sturz als charakteristisch hingestellt.

Von ganz besonderer Wichtigkeit bei den Infektionskrankheiten ist aber heute die *genaue Beachtung toxischer Veränderungen* an den Zellen, und zwar sowohl an den Kernen wie an der Granulation. Auf S. 180 sind diese Befunde eingehend erörtert.

Je nach dem Grade der toxischen Einwirkung können wir sehr wesentliche, wenn auch selbstverständlich niemals allein maßgebende *Schlüsse* für die *Prognose ableiten.* Ich zweifle absolut nicht an der immer größeren Bedeutung, die in den nächsten Jahren diesen Befunden beigelegt werden muß.

Wie oft habe ich bei Grippe sehr frühe durch schwere toxische Veränderungen an den L. den ungünstigen Ausgang vorausgesagt, auch bei sehr kleinen lokalen Befunden auf der Lunge!

Andererseits konnte ich eine als hoffnungslos bezeichnete kruppöse Pneumonie, trotz 165 Pulsen und Zyanose, bei fast völligem Fehlen toxischer Veränderungen an den L. als nicht so schwer und prognostisch aussichtsvoll erklären, und sehr rasch ist Besserung und Heilung eingetreten.

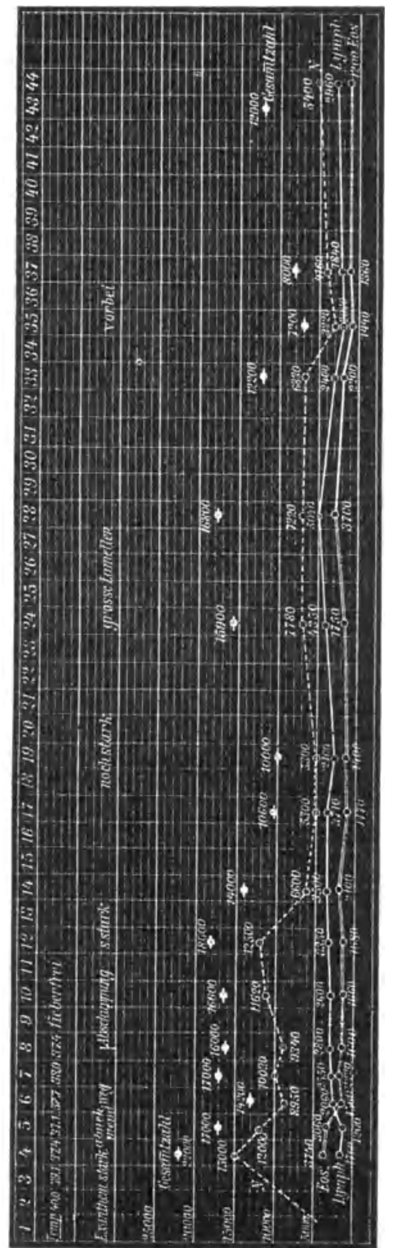


Abb. 31. Scharlach (Beispiel enormer Eosinophilie).

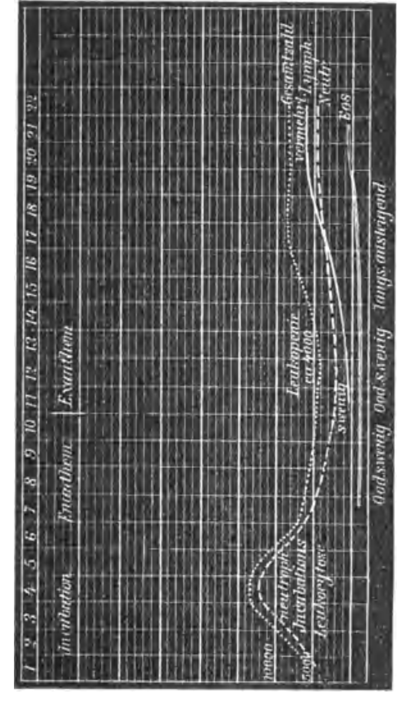


Abb. 32. Kruppöse Pneumonie.

Abb. 33. Masern (Schema).

-o- Gesamtzahl. ——— Neutrophile. ------ Lymphozyten. ═══ Eosinophile.

Auch die *Serumbefunde* in bezug auf den *Eiweißgehalt* wird man prognostisch verwenden müssen.

Je tiefer das Eiweiß sinkt und je weniger der anfänglich fast stets vorkommende Absturz zum Halt kommt, desto ungünstiger die Prognose. Wahrscheinlich kann auch die Serumfarbe und der Bilirubinwert uns manchmal richtig prognostisch leiten.

Kruppöse Pneumonie.

Die Vermehrung der Leukozyten bei Pneumonie war schon den älteren Autoren wohlbekannt und wurde dann von Halla, Hayem, Rieder, Laache, Monti und Berggrün, Bieganski und später besonders eingehend von Türk (hier Literatur!) dargestellt. In der Regel erreichen die Werte 20—30 000, ausnahmsweise höhere Zahlen.

Sehr bald indessen machten verschiedene Autoren die Erfahrung, daß es auch, immerhin ungleich seltener, *Fälle ohne Leukozytose* und sogar solche mit Leukopenie gibt. Dabei stellte es sich heraus, daß dieser zweiten Gruppe eine sehr viel schlechtere Prognose zukommt, indem über 50% der Patienten ohne Leukozytose sterben.

Insbesondere Jaksch, Sadler, Tschistowitsch, Laehr usw. haben die ungünstige prognostische Bedeutung der geringen Zahl von L. hervorgehoben. Ewing vermißte Leukozytose 6 mal unter 101 Fällen, und alle 6 starben. Bei Cabot fehlte die Vermehrung über 10 000 32 mal unter 329 Pneumonien, und von diesen 32 starben 30, einer schien moribund, genas aber zuletzt, und der letzte Fall betraf eine sehr milde Infektion. Auch in den letalen Fällen von Philosofoff ist in $^7/_{10}$ die geringe L.-Zahl oder der Abfall bei der Verschlimmerung deutlich, in großem Gegensatz zu den geheilten Pneumonien. v. Wyß bemerkt, daß bei Ausschaltung der klinisch leichten Fälle mit L.-Verminderung alle anderen mit L.-Abnahme prognostisch ernst zu beurteilen seien. Drei Viertel dieser Patienten starben und die anderen blieben sehr lange sehr kritisch.

Viele Autoren dachten an enge Beziehungen zwischen der Höhe der Leukozytose und dem Fieber oder der Größe der Exsudation; doch fand man bald so viele Ausnahmen, daß eine direkte Relation durchaus bestritten werden mußte. Die einzig richtige Erklärung kann nur darin gefunden werden, daß die Höhe der Leukozytose von der Stärke der Knochenmarksreaktion abhängt und diese Reaktion in bestimmten Beziehungen zur Toxinmenge steht, insofern, als geringe Dosis der Bakterientoxine eine mäßige, große Dosis eine starke und sehr große zuerst eine bedeutende Leukozytose auslöst, dann rasch aber zum Versagen der Reaktion führt.

In der Tat ist wiederholt bei tödlichen Fällen eine starke initiale Vermehrung, bald aber ein Sinken auf subnormale Werte gesehen worden, und Tschistowitsch, Rieder, Rosenow, Williamson haben dies auch experimentell nachgewiesen. Dieses Verhalten entspricht, wie wir früher gesehen haben, allgemein biologischen Erscheinungen der Leukopoese.

Das Versagen der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes erklärt uns auch, warum alle Versuche fehlschlagen, durch künstliche Mittel (Leukozytotika) die Zahl der weißen Blutzellen zu steigern.

Es ist der fehlenden Leukozytose von verschiedenen Seiten, z. B. von Maragliano, jeder prognostische Wert abgesprochen worden, weil auch Patienten mit starker Vermehrung sterben und andere trotz Leukopenie geheilt werden. Mit Unrecht! Das wäre ein völliges Verkennen der Entstehung und Bedeutung biologischer Phänomene. Selbstverständlich wird eine leichte Infektion nur geringe Reaktion auslösen, und ebenso begreiflich ist es, daß manche Patienten auch trotz guter Reaktion des Knochenmarkes sterben. Der Tod tritt eben bei Pneumonie nicht ausschließlich als Toxintod ein. Einmal kann eine sehr ausgebreitete Infiltration zum Erstickungstod führen; andererseits ist an den Einfluß von Komplikationen wie Herzmuskelinsuffizienz, Eiterung, Meningitis zu denken. In der Tat waren denn auch oft solche sekundäre Momente mit dem Tod in unbestreitbarem Zusammenhang.

Es wäre unsinnig und zeugte von keinem klinischen Verständnis, wenn man lediglich nach dem Grade der Leukozytose die Prognose stellen wollte; aber sicherlich stehen wir vor einem wichtigen Faktor zur Beurteilung des Verlaufes, was sich ja deutlich schon darin kundgibt, daß über die Hälfte der Fälle ohne Leukozytose stirbt. v. Wyß sagt, bei richtiger klinischer Würdigung leiste die L.-Kurve sehr viel und zeige viel biologisch Interessantes.

In neuerer Zeit hat namentlich Paeßler die L.-Verminderung bei Pneumonie mit dem Eindringen von Kokken in die Blutbahn in Beziehung gebracht. Dabei ist aber eher daran zu denken, daß beim Darniederliegen der reaktiven Kräfte des Organismus die Bakterien leichter in die Blutbahn eindringen und sich hier vermehren. Von anderer Seite, besonders von Prohaska, sind Pneumokokken im Blute in allen Krankheitsfällen nachgewiesen.

Untersuchungen über die *einzelnen Leukozytenarten bei kruppöser Pneumonie* lagen zuerst von Einhorn und Ehrlich vor, sodann von Rieder, Klein, Bieganski, Monti und Berggrün, Mandybur, Zappert, Türk. Auf Grund aller dieser Untersuchungen, die sich mit den Ergebnissen zahlreicher eigener decken, kann man etwa folgende Sätze als nachgewiesen betrachten, deren Formulierung und Beweisführung wir besonders Türk verdanken:

Die Leukozytose der kruppösen Pneumonie ist eine neutrophile. Sie beginnt rasch nach dem Schüttelfrost, hält sich längere Zeit auf der Höhe und nimmt vielfach zu bis zur Krise. Mit der Krise oder schon etwas vorher beginnt ein Abfallen, das oft recht rasch, sprungweise, vor sich geht. Pseudokrisen erzeugen keine Reduktion der L., und erhebliche Zahlen trotz Fieberabfall sind durch langsame Resolution oder durch Komplikationen bedingt.

Eosinophile Zellen fehlen völlig oder sind enorm selten bis gegen die Zeit der Krise. Oft tauchen die ersten einen Tag, seltener zwei Tage vor der Krise auf, nehmen nach der Entfieberung zu und führen zu postinfektiöser Eosinophilie. Das Auftreten dieser Zellen ist prognostisch günstig, da sie eine Abnahme der Intoxikation anzeigen.

Die Lymphozyten sind stark vermindert vor der Krise, und zwar immer prozentlich erheblich herabgesetzt, gewöhnlich aber auch in absoluten Werten. Nachher steigt ihre Zahl bis zur postinfektiösen Lymphozytose.

Monozyten gehen im allgemeinen parallel den N., sind daher oft absolut vermehrt; ihre Zahl bleibt auch nach der Krise hoch.

Myelozyten und Plasmazellen kommen bei mittelschweren und schweren Affektionen vor, Myelozyten gewöhnlich erst nach der Krise (Türk, Schindler, eigene Beobachtungen).

Die roten Blutkörperchen sind öfters etwas vermindert; noch mehr sinkt das Hb. Normoblasten kommen ab und zu vor.

Die Blutplättchen sind immer zahlreich und vermehrt. Nach der Krise kommt es zu starken Zunahmen (Crise hématoblastique).

Das Fibrin ist fast ausnahmslos vermehrt, oft sehr bedeutend. Nur bei fehlender Leukozytose wird Fibrinzunahme vermißt.

Literatur: Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 35 u. 36. — Biegansky, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **53**. 1894. — Böckmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **29**. 1881. — Cabot, Lehrbuch. — Ehrlich, S. 258. — Einhorn, ibid. u. Inaug.-Diss. Berlin 1884. — Etienne et Perrin, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1909. — Ewing, Lehrbuch. — Felsenthal, Arch. f. Kinderheilk. **15**. 1893. — Halla, Zeitschr. f. Heilk. 1883. — Hayem, Lehrbuch. — Heß, Americ. journ. of dis. of childr. **7**. 1914. — Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893; Zentralbl. f. klin. Med. 1892, Nr. 5. — Kikodse, Ziegl. Zentralbl. 1891, Nr. 3, Ref. — Klein, Volkmanns klin. Vortr. 1893, N. F., Nr. 87. — Laehr, Berl. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 36. — Limbeck, Zeitschr. f. Heilk. **10**. 1890; Arch. f. exp. Pathol.

u. Pharmakol. **35.** 1895. — Loeper, Arch. de méd. expérim. 1899, S. 724. — Maragliano, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1892; Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 31. — Monti u. Berggrün, Arch. f. Kinderheilk. **17.** 1894. — Moritz, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1448. — Päßler, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 819; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **82.** 1905. — Pée, Inaug.-Diss. Berlin 1890. — Philosofoff, Inaug.-Diss. Zürich 1904. — G. Pick, Prag. med. Wochenschr. 1890, Nr. 24. — Prohaska, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **70.** 1901. — Reinert, S. 258; Münch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 29. — Rieder, S. 258. — Rohde, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1987. — Rosenow, Fol. haematol. 1904, S. 651. — Sadler, Fortschr. d. Med. 1892. — Schindler, Zeitschr. f. klin. Med. **54.** 1904. — Skudro, Kongr.-Zentralbl. **2,** 606. — Tschistowitsch, Jahrb. f. Kinderheilk. **43,** 346; Zentralbl. f. med. Wissensch. 1894. — Tumas, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **41.** 1887. — Türk, Blut bei akuten Infektionskrankheiten. Wien 1898. — Williamson, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **29,** 41. 1901. — Winkelmann, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 25. — Wolowelky, Inaug.-Diss. Basel 1919. — Wynhausen, Inaug.-Diss. Amsterdam 1907 (36 Fälle). — v. Wyß, Zeitschr. f. klin. Med. **70.** 1910.

Bronchopneumonien. Blutbefunde bei anderen Pneumonien als den Diplokokkenaffektionen s. Typhus abdominalis, Influenza, Morbilli, Pertussis.

Typhus abdominalis.

Morphologische Blutbefunde ergeben, besonders bei fortlaufender Prüfung, sehr wertvolle diagnostische und prognostische Ergebnisse.

Virchow hatte aus theoretischen Gründen (Drüsenreizung) beim Typhus eine Leukozytose angenommen; Halla bewies aber an 15 untersuchten Fällen eine ausgesprochene L.-Verminderung. Diese Angabe wurde bald von Hayem, Limbeck, G. Pick, Pée, Rieder, Jaksch, Jez, Zappert u. a. bestätigt. Genaue Untersuchungen von 6 Fällen legte Türk vor, indem er, wie schon Rieder, Uskow, Jez, Klein, Cabot, auch das Verhalten der einzelnen L.-Arten zum Hauptgegenstand seiner Untersuchungen machte.

Da manche Fragen trotzdem noch ungelöst blieben und bei der Differentialdiagnose gegenüber anderen Leiden sich sehr störend bemerkbar machten, so habe ich in den Jahren 1898 und 1899 mehr als 50 Typhen systematisch untersucht und die Ergebnisse 1900 vorgelegt, so daß sie einen Abschluß der Probleme sowohl in diagnostisch praktischer als auch in theoretisch prinzipieller Weise bedeuten dürften.

In den folgenden Jahren ist bei sehr zahlreichen Nachuntersuchungen, von denen ich besonders diejenigen von Aronheim, Bennecke, Deganello, Franke, Galambos, Himmelheber, Hirschfeld, Hultgen, Kast und Gütig, Kölner, Krehl, Kühn und Suckstorff, Lommel, Meinertz, Moritz, Reichmann, Römer, Rotky, Schottmüller, Wynhausen, Ziegler und Schlecht hervorhebe, nichts Neues oder Abweichendes gegenüber meinen Ergebnissen bekannt geworden, und haben dieselben allgemeine Zustimmung gefunden. Ich selber habe bei sehr vielen weiteren Typhusaffektionen stets nur Bestätigungen gefunden, und aus all diesen nach Hunderten zählenden systematischen Untersuchungen darf die volle Richtigkeit meiner Angaben als erwiesen betrachtet werden. Auch meine theoretische Erklärung über das Zustandekommen der Veränderungen ist heute allgemein anerkannt.

Die *Gesamtzahl der L.* erfährt bei Typhus abdominalis eine Abnahme, die zumeist von der Mitte des ersten Stadiums bis zum dritten Stadium andauert. Gewöhnlich sinken die Werte für den Erwachsenen auf 2000—4000 L.; bei jugendlichen Individuen ist oft die Gesamtzahl nicht so stark reduziert. Leichte Fälle führen zumeist zu mäßiger, sehr schwere gewöhnlich zu hochgradiger Herabsetzung, und es kann die Zahl bis auf 1000 und tiefer sinken.

Komplikationen können diese allgemeinen Regeln modifizieren, und ich muß darauf spezieller eingehen; doch ist es sehr bemerkenswert, daß Kast und Gütig schon bei der ersten Untersuchung von 103 Fällen 97 mal die L.-Zahl unter 7000 fanden.

Im allerersten Beginn des Typhus ist inzwischen die von mir aus den Verhältnissen des Rezidivs angenommene leichte Leukozytose gefunden worden (Sahli, Gennari, Korczynski, Schottmüller, Hultgen). Im vierten Stadium der Krankheit weichen die Gesamtzahlen gewöhnlich nicht erheblich von den physiologischen Werten ab.

Die *Einzelwerte der L.-Arten* sind sehr abnorme, und in ihnen prägt sich die spezifische Eigenart der Affektion noch viel deutlicher aus als in den Gesamtzahlen.

Die *neutrophilen L.* zeigen eine initiale, mäßige Vermehrung, die 1—2 Tage andauert, mitunter kaum einen Tag lang besteht; dann fällt die Zahl der N. langsam auf leicht verminderte Werte im ersten Stadium. In der Folgezeit dauert die Abnahme an und pflegt immer ausgesprochener zu werden bis zum letzten Fiebertage. In einer sehr großen Zahl meiner Beobachtungen war das Minimum der N. mit 1500–2500 in den letzten Tagen der Fieber vorhanden; ebenso bei Courmont und Barbaroux ganz konstant. In der Rekonvaleszenz erfolgt eine stetige Zunahme, oft ziemlich rasch. Normalwerte werden bald erreicht und später oft für Wochen sogar überschritten.

Vielfach sind die Kerne der N. schwer toxisch verändert, und es herrschen stabkernige N. sehr stark vor.

Die *Eosinophilen* verschwinden gewöhnlich wie auf einen Schlag mit dem Beginn des Typhus. Weitaus seltener sind spärliche Eos. bei leichten Fällen oder in den ersten Tagen, aber stets nur in Bruchteilen eines Prozentes. Im dritten Stadium tauchen die ersten Eos. wieder auf und nehmen langsam und regelmäßig zu. Die Rekonvaleszenz zeigt postinfektiöse Eosinophilie (bis 1200 Eos.) für längere Zeit.

Die $\mathcal{L}$. nehmen im 1. und 2. Stadium gradatim ab und können bei schweren Fällen sehr niedrige Zahlen, sogar bis 100, erreichen. Mit dem Ende des 2. Stadiums pflegt aber eine erhebliche und oft rasch auftretende Zunahme sich einzufinden. Die Zahl der $\mathcal{L}$. wird dann häufig absolut gesteigert, ausnahmsweise sogar sehr bedeutend (10 000! eigene Beobachtung). In der Regel übertrifft der $\mathcal{L}$.-Wert denjenigen der N., und man bezeichnet das als die charakteristische Typhuskreuzung der Kurven. In der Rekonvaleszenz kommt es zu ansehnlicher postinfektiöser Lymphozytose.

Abb. 34. Typhus abdominalis.
.... Neutrophile. ——— Lymphozyten. ═══ Eosinophile.

In einzelnen Fällen, besonders bei Komplikationen, ist die $\mathcal{L}$.-Zahl des 3. und 4. Stadiums nicht so bedeutend oder fehlt.

Die *Monozyten* zeigen oft kleine plumpe Kerne, wenig Granula und gehen in ihren Schwankungen zumeist den N. parallel. Plasmazellen treffe ich recht oft.

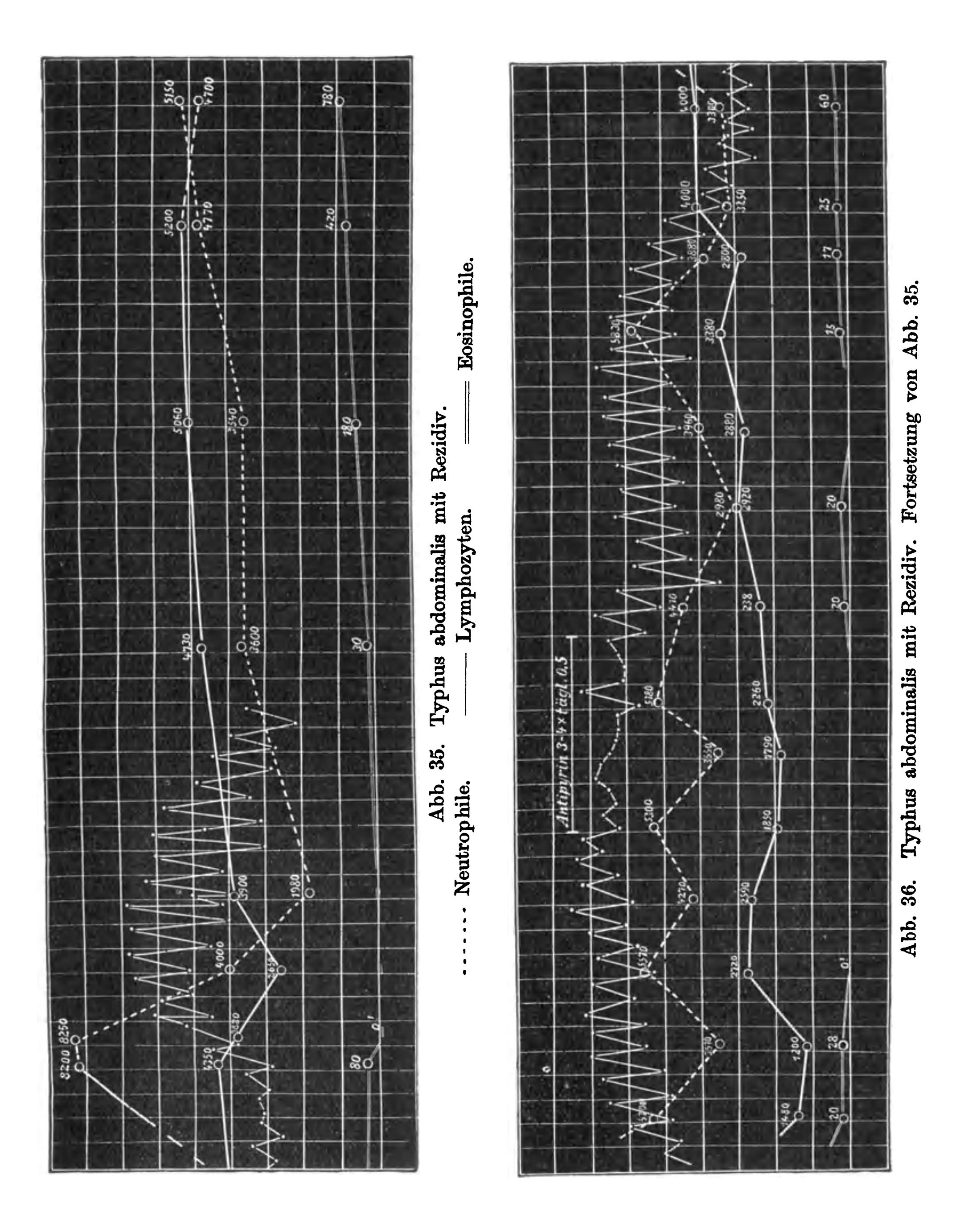


Abb. 35. Typhus abdominalis mit Rezidiv.

...... Neutrophile. ——— Lymphozyten. ═══ Eosinophile.

Abb. 36. Typhus abdominalis mit Rezidiv. Fortsetzung von Abb. 35.

Myelozyten erscheinen erst in späteren Stadien, dann gelegentlich zahlreich, meist als kleine, reife Myelozyten, so in eigener Beobachtung einmal 9,2% auf 6900 L. am 6. Tage eines Rezidivs bei bereits abfallender Temperaturkurve.

Komplikationen treten beim Typhus häufig auf und sind imstande, das Blutbild wesentlich zu verändern. Die stärksten Vermehrungen der L. werden bei Perforativperitonitis und Darmblutungen gesehen; indessen können schon

Bronchopneumonien, Eiterungen, z. B. Parotitis, Glutäalabszesse, Otitis media und ganz besonders auch starke Durchfälle zu erheblichen Leukozytosen führen. Ohne Ausnahme handelt es sich dabei um reine Vermehrung der N., und bei einer fortlaufend angelegten Kurve sieht man plötzlich die N. in die Höhe schnellen, oft bevor klinisch überhaupt etwas auffällt. Dabei pflegen die 𝔏. ihren Stand, natürlich nur in den allein maßgebenden absoluten Werten, zu behaupten.

Nun sind die Fälle aber nicht selten, in denen trotz schwerer Komplikation, z. B. Pneumonie, die erwartete Leukozytose ausbleibt oder unverhältnismäßig schwach ausfällt. Dafür gibt es nur eine Erklärung: funktionelle Hemmung der Zellbildung im Knochenmark, die bei den schweren typhösen Affektionen so häufig vorkommt.

Kast und Gütig verzeichnen die Erfahrung, daß nur im 3. und 4. Stadium, nicht aber im Anfang, durch Komplikationen Leukozytose hervorgerufen werde. Im allgemeinen ist das richtig, im speziellen kenne ich davon indessen mehrere Ausnahmen. Das kann nicht anders sein, weil es sich um komplizierte biologische Reaktionen handelt.

Abnorme und komplizierte Formen des Typhus abdominalis.

Sehr leicht verlaufende Typhen (T. levissimus) zeigen prinzipiell identisches Verhalten; aber wie die Stadien auf ein Minimum zusammengedrängt sind, so verlaufen auch die einzelnen Phasen der L.-Schwankungen sehr rasch; doch kommt es auch hier zu der ausgesprochensten Leukopenie (eigene Beobachtung) mit nachträglicher Lymphozytose und zu Reduktion, oft aber nicht zum völligen Schwinden der Eos.

Bei den über Wochen und Monate sich hinziehenden Typhen kann man oft klinisch, besonders gut aber hämatologisch nachweisen, daß eine Reihe von Anfällen sich ineinander schiebt. Mit den Rekrudeszenzen nehmen die N. anfänglich etwas zu, sinken aber bald noch tiefer ab als zuvor. Die 𝔏. fallen von Beginn der Rekrudeszenz an ab, und Eos., die schon wieder aufgetaucht waren, verschwinden vollständig.

Rezidive wiederholen bis in alle Einzelheiten die Verhältnisse der ersten Affektion. Überaus deutlich setzen sie mit neutrophiler Leukozytose für 1 bis 2 Tage ein; die Eos. verschwinden von einem Tag zum anderen. Diese Bluterscheinungen gehen dem Eintreten des Fiebers und anderen klinischen Erscheinungen voraus, und mehrfach ist mir schon 24—36 Stunden vor dem Wiederanstieg der Temperatur bei völligem Wohlbefinden die Vorhersage des Rezidivs gelungen.

Diagnostischer Wert der Leukozytenuntersuchung bei Typhus.

Es ist heute allgemein anerkannt, daß das Fehlen der Leukozytose und besonders die erhebliche Verminderung der L. diagnostisch zu den wichtigsten Symptomen eines Typhus gehören; aber selbstverständlich kommt ein jeder Blutbefund erst nach gründlicher Anamnese und Untersuchung als ein Symptom neben anderen in Betracht. Durch die klinische und hämatologische Prüfung gelingt es fast stets, andere Affektionen mit Leukopenie wie Masern (ohne Exanthem), Influenza, gewisse Anginen, Enteritiden, Sepsis und Miliartuberkulose auszuschließen.

Als diagnostisch besonders wertvoll habe ich den Satz aufgestellt, *daß eine hochfieberhafte Krankheit niemals Typhus sein kann, bei der Eos. in halbwegs normaler, normaler (100—200) oder gesteigerter Zahl vorkommen.* Schon das vereinzelte Vorkommen muß zu großer Vorsicht in der Diagnose mahnen. (Die Umkehrung des Satzes ist natürlich nicht zulässig.)

Wiederholt habe ich fieberhafte Affektionen gesehen mit Milztumor, Bronchitis, wenig frequentem Puls, wenn in der gleichen Familie oder im gleichen Hause Typhus geherrscht hat. Solche Fälle konnte ich durch die Anwesenheit einer normalen Zahl von Eos. trotz der außerordentlich belastenden Anamnese als Nichttyphen erklären. Der weitere klinische Verlauf, das Versagen der Serumreaktion, das Mißlingen des Bazillennachweises, hat mir jedesmal recht gegeben. Umgekehrt konnte ich auch Typhus levissimus diagnostizieren lange bevor die Serumreaktion positiv war.

Sehr auffallend und gegen Typhus sprechend ist auch die konstante Anwesenheit einer neutrophilen Leukozytose. Ich verweise auf eine Mitteilung von Widenmann, dessen Patienten ich selbst gesehen und als Nichttyphus erklärt hatte. In der Tat zeigte sich bald eine Eiterung. Ähnlich sind Beobachtungen von Grawitz (III. Aufl., S. 681) mit Milzabszeß, Federmann (Milzabszeß bei Typhus mit 20—30 000 L.) und von Propping mit 42 000 L.

Bei andauernder Leukozytose ist ein unkomplizierter Typhus ganz ausgeschlossen; Typhus kann zwar noch vorliegen; doch ist das besonders für die Anfangsstadien sehr selten.

Im allgemeinen denkt man ja an Typhus, wenn nach einigen Tagen Fieber der objektive Befund immer negativ bleibt. Dieses „diagnostische Stadium“, wie ich es bezeichne, fällt gewöhnlich auf das Ende der ersten Woche. Der Milztumor ist gering und vieldeutig; Serumreaktion versagt noch. Vielfach würde die Blutkultur positiv ausfallen. In dieser Zeit feiert die L.-Untersuchung ihre Triumphe. Man findet das typische Bild: Leukopenie, wenig ℒ., öfters aber doch schon Überwiegen gegenüber den N., kein Stück Eos., fast kein Fibrin. Jetzt sind auch störende Komplikationen, die den Blutbefund trüben könnten, noch recht selten, oder, wenn vorhanden, haben sie oft gar keinen Einfluß. In diesem letzteren Falle wird die Diagnose erst recht sicher. Ich bin der bestimmten Überzeugung, daß der Typhus abdominalis am Ende der ersten Woche in mehr als 95% der Fälle[1]) aus diesem Befunde bei voller Berücksichtigung von Anamnese und Status erkannt werden kann. Damit übertrifft gerade für die Frühdiagnose der morphologische Blutbefund an Bedeutung die Serumreaktion erheblich und kann viel sicherer auch als Roseolen, Diazoreaktion usw. diagnostisch verwertet werden.

Die gleichen Ansichten werden auf Grund sorgfältiger Studien auch von Franke (Diskussion), Kast und Gütig, Kühn und Suckstorff, Kühn, Courmont und Barbaroux, v. Dungern, Deganello, Gennari u. a. vertreten, und Sahli (Untersuchungsmethoden, 5. Aufl. S. 905) schreibt: „Ich betone, daß nach den Erfahrungen meiner Klinik die hier geschilderten hämatologischen Verhältnisse des Typhus für die Diagnose zweifelhafter Fälle mindestens die nämliche Dignität besitzen wie die Serumreaktion, namentlich in Fällen, wo die letztere negativ ausfällt.“

Ich selbst habe eine ganze Reihe von Typhen am dritten und den folgenden Tagen des Frühstadiums richtig diagnostiziert, lange bevor Widal positiv war. Klinisch kommen zu dieser Zeit folgende Affektionen besonders in *Differentialdiagnose*:

Latente Pneumonie: starke neutrophile Leukozytose; Fibrin reichlich.

Enteritis: meist Leukozytose, Eos. nicht selten, oft vermehrt.

Eiterung: starke neutrophile Leukozytose.

Angina mit starker Rötung der Tonsillen (ohne Beläge) und großer Milz: Leukozytose kann fehlen, aber Eos. normal, oft vermehrt.

Meningitis tuberculosa: L.-Zahl normal oder vermehrt. Eos. vorhanden, aber nicht zahlreich. ℒ. nehmen fortschreitend ab.

Grippe: L. sehr stark vermindert, sehr niedrige absolute N.-Werte, Eos. 0. Klinisch auffällig starke Rötung des Rachens, Husten usw.

Miliartuberkulose: in den ersten Zeiten fehlt meist die Leukopenie, die nur seltener vorkommt und die ℒ. nehmen dauernd ab.

[1]) Kühn fand überhaupt bei 92% der Typhen Leukopenie.

Paratyphus: die hämatologische Unterscheidung ist mitunter unmöglich; es besteht auch Leukopenie (Gütig, Deganello, Rolly, eigene Beobachtung, Sahli, Lehrbuch 6. Aufl.). Andererseits kann ich vollständig Matthes (Differentialdiagnose) zustimmen, daß die L. beim Paratyphus selten unter 5000 gehen, und die ganze Kurve finde ich viel unregelmäßiger und oft völlig atypisch.

Es gibt seltene initiale Fälle, in denen die Diagnose Typhus oder Nichttyphus schwierig fällt. Alsdann sollten tägliche Untersuchungen vorgenommen werden. Der Verlauf der Kurve entscheidet bald für oder gegen Typhus.

Spätfälle. Im allgemeinen schwieriger fällt der Entscheid, wenn bei einer schon 1—2—3 Wochen dauernden unklaren fieberhaften Krankheit eine Blutdiagnose gemacht werden sollte. Häufig ist in solchen Fällen auch die Anamnese nicht so klar und der Beginn des Fiebers unsicher. Nun sollte man aber natürlich wissen, ob man ein 1. oder 3. Stadium eines Typhus vor sich hätte; denn die Blutbefunde sind ja ganz verschiedene.

Ich erlebte einmal, daß Arzt und Patient mir von langer, mehrwöchentlicher Affektion sprachen, und bereits abfallende Fieber verzeichnet waren. Der Blutbefund stimmte indessen gar nicht für Typhus im 3. Stadium, und ich schloß diese Diagnose aus. Für Ende des 1. Stadiums aber paßte das morphologische Bild. Im Verlauf zeigte es sich, daß die anamnestischen Angaben irrig und die verzeichneten Temperaturen falsch gemessen waren. Eine spätere Serumreaktion fiel positiv aus, und nach einiger Zeit verriet eine Darmblutung, daß doch der Anfang des 2. Stadiums vorgelegen hatte. Die irrige klinische Fragestellung hatte also zu einem Irrtum geführt.

Manchmal fällt die Diagnose auch in diesen *Spätstadien* des Typhus leicht, indem das Vorherrschen oder die absolute Vermehrung der $\mathcal{L}$. auf die richtige Fährte führt (Beispiel: eigene Beobachtung Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**). Differentialdiagnostisch kommen jetzt besonders in Betracht:

Miliartuberkulose: kann in diesen späteren Stadien, wenn auch nicht gerade häufig, L.-Verminderung zeigen. Gegen Typhus spricht das Fehlen der absoluten Lymphozytose und die starke $\mathcal{L}$.-Abnahme.

Chronische Tuberkulosen (Lunge, Lymphdrüsen usw.): $\mathcal{L}$. sehr wenig, Eos. oft normal oder sogar vermehrt.

Chronische Sepsis: nur ausnahmsweise Leukopenie; aber dann Temperaturkurve im Vergleich zu Typhus ganz abweichend. Mehrzahl der Fälle Leukozytose und völliges Fehlen der Eos.

In diesen späteren Stadien wird es besonders nötig, den Verlauf der L.-Kurven zum Entscheid heranzuziehen.

Die Erkennung von Rezidiven aus dem L.-Befund ist gewöhnlich durch Wiederauftreten von Leukopenie und relativer Lymphozytose leicht, während bei anderweitiger Komplikation (zumeist) die N. vermehrt sind. Es gelingt, Rezidive vorauszusagen, wenn man regelmäßige Untersuchungen (Kurven) vornimmt.

Auch für die *Prognose* gibt das Blutbild gewisse Anhaltspunkte. Freilich zeigen die L.-Schwankungen lediglich die Schwere der Toxinvergiftung, und kann der Tod auch aus ganz anderen Ursachen (Darmperforation, Nephritis, Herzmuskelinsuffizienz, Eiterungen usw.) eintreten.

Prognostisch günstig ist

1. Spärliche Eos. im 1. Stadium (= milde Infektion).
2. Wiederanstieg der Eos. (3. Stadium).
3. Relativ hohe N.-Werte, sofern keine Komplikation vorliegt.
4. Steigende Lymphozytose im 3. Stadium, spricht für Überwindung der schwersten Infektion.

Prognostisch ungünstig: tiefes Sinken aller L., besonders $\mathcal{L}$.-Sturz; Fehlen von Leukozytose trotz schwerer Komplikationen.

Die Ursache der L.-Schwankungen beim Typhus abdominalis liegt in einer toxischen Insuffizienz des Knochenmarkes. Diese meine Auffassung ist klinisch,

experimentell und biologisch bewiesen und allgemein angenommen. Nur die biologische Änderung in der Funktion der blutbildenden Organe kann eine genügende Erklärung geben.

So gelang es in den Versuchen, die Studer unter meiner Leitung mit Typhustoxin vorgenommen hat, bei Tieren eine völlig analoge Leukopenie zu erzeugen. Dasselbe Resultat verzeichnen Azzurini und Massart, ebenso Lavatelli, Lucibelli, Schittenhelm und viele andere.

Negative Chemotaxis ist nicht imstande, die komplizierten Phänomene zu erklären. Meinertz erhielt auch durch Nukleinsäure keine Leukozytose und bestätigt meine Annahme der Knochenmarksinsuffizienz.

Grawitz glaubte, daß verschiedene Ernährung und Medikation einen Einfluß auf die L.-Werte beim Typhus entfalte. Ich kann das nicht zugeben. Wie soll das bißchen Nahrung etwas ausmachen, wenn eine mächtige, sonst unfehlbar Eiterung auslösende sterile Terpentinölinjektion oder eine Nukleinsäureinjektion gar keinen Einfluß entfaltet und eine Pneumonie oft ebenfalls nicht? Übrigens habe ich mich genug davon überzeugt, daß gerade beim Typhus Medikamente, Mahlzeiten usw. gar keine sicheren Schwankungen bedingen; am ehesten geschieht dies durch Bäder. Da biologische Reaktionen von der Reaktionsfähigkeit des Individuums abhängig sind, so ist natürlich ein völlig gleiches Verhalten aller Kranken gar nicht zu erwarten.

Interessant sind auch die Zellbefunde im Knochenmark. Obwohl Nekrosen typhösen Ursprungs von Fränkel vielfach nachgewiesen wurden, vermißte er doch in ihrer Umgebung jede leukozytäre Reaktion, natürlich wegen funktioneller Hemmung der Zellbildung. In sehr vielen Fällen fand ich Myelozyten spärlich und vorwiegend Myeloblasten, ähnlich Schur und Löwy, Longcope in 26 Fällen sogar konstant. Selbstverständlich gibt es andere Fälle mit viel Myelozyten; aber das häufige Vorkommen von Myeloblastenzellmark ist doch sehr bemerkenswert, und zeugt für die Hemmung der Zytogenese.

Foà hat bei Meerschweinchen Myeloblastenmark mit Typhusproteinen und -toxinen erhalten; ich selbst erzielte nur funktionelle Variationen der Marktätigkeit.

Die roten Blutkörperchen bieten beim Typhus abdominalis keine nennenswerten Veränderungen.

Hayem und Steiger (schon für die erste Woche) betonen den Mangel an Fibrin im Blute des Typhuskranken. Dem stimme ich im allgemeinen zu; bei ausgedehnter Bronchitis und Bronchopneumonie sah ich aber mäßige Fibrinvermehrung.

Zahlreiche Befunde über die L.-Veränderungen bei *Typhusschutzimpfungen* ergeben ganz analoge Befunde wie beim Typhus; namentlich langdauernde Leukopenie mit Lymphozytose, und beweisen die Toxingenese der L.-Schwankungen (Labor, Lipp, A. Mayer, Reichmann, Römer, Schneider, Siewe, Sulzer Thaller). Dadurch entstehen der Typhusdiagnostik bei Geimpften erhebliche Schwierigkeiten.

Bei Bazillenträgern stellte Wostke Lymphozytose fest.

Literatur über Blutbefunde bei Typhus abdominalis.

Allen, Americ. journ. 1903 (Paratyphus; L.-Zahl gering, außer bei Komplikationen). — Aporti e Radaeli, Congress Roma 1894. — Arnone, Kongr.-Zentralbl. **9**, 119. — Aronheim, Inaug.-Diss. 1906. — Austin, Journ. of the Americ. med. assoc. **56**. 1916. — Azzurini e Massart, Sperimentale 1904. — Banti, Arch. di fisiol. **1**. 1904. — Barbaroux, Inaug.-Diss. Lyon 1900. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 35. — Bennecke, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bohland, Zentralbl. f. inn. Med. 1899, S. 409. — Bucalossi, Fol. haematol. **9**, 114. — Cabot, Lehrbuch. — Canavan, Brit. med. journ. 1914. — Chetagurow, Inaug.-Diss. Petersburg 1891; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **126**, Ref. — Courmont, Journ. de physiol. et de pathol. int. 1900, S. 593. — Courmont et Barbaroux, ibid. 1900, S. 577. — Craciuneanu, Inaug.-Diss. Bukarest 1903. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 1900. — Deganello, Policlinico **14**. — Dunger, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37. — Edsall, Americ. journ. 1904, S. 599. — Emerson, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1907 (Erythroblasten bei schweren Komplikationen. — Erben,

Zeitschr. f. Heilk. 1905. — Federmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15. — Felsenthal, S. 490. — Fergusson, Glasgow med. journ. 1905. — E. Fränkel, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**. 1903; Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 961. — Franke, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 348, Ref., Disk. — Freymuth, Dtsch. med. Wochenschr. 190 , S. 350. — Galambos, Fol. haematol. A. **13**, 282. 1912. — Galli, Inaug.-Diss. Zürich 1908. — Gay, Arch. of internal med. **14**. 1914. — Gennari, Gaz. d. osp. e d. clin. 1904, Nr. 1; Rif. med. 1907, Nr. 11 (106 Fälle). — Germani, Morgagni **53**, 184. — Grawitz, Lehrbuch; Naturf.-Vers. Breslau 1904, Disk. — Gütig, Prag. med. Wochenschr. 1903, Nr. 20 (Paratyphus). — Halla, S. 490. — Hayem, Lehrbuch 1889. — Head, Arch. of pediatr. 1902, S. 253. — Herz, Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 1746. — Himmelheber, Med. Klin. 1908, Nr. 12. — Hirschfeld, Dtsch. Klin. 1909. — v. Hößlin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. — Hultgen, Americ. journ. **142**, 253. 1911. — Jacob, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 613. — Jaksch, Prag. med. Wochenschr. 1890, Nr. 31 bis 33. — Jez, Polnisch 1895. — Kast u. Gütig, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 628. — Klein, S. 490. — Koblanck, Inaug.-Diss. Berlin 1889. — Koelner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **60**. 1898. — Kohler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **60**. — Korczynski, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 41. — Krehl, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 85, Ref. — Kühn, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 2033. — Kühn u. Suckstorff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **71**. 1901. — Kühnau u. Weiß, Zeitschr. f. klin. Med. **32**. 1897. — Kukowerow, Fol. haematol. **15**, 192. — Labor, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 44. — Lavatelli, Rif. med. 1910. — Lepine et Lyonnet, Rev. de méd. 1898. — Leydkerker, Wien. klin. Rundschau 1911, Nr. 25. — Limbeck, S. 490. — Lipp, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 16. — Loele, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **232**, 455. 1921 (Typhusleukopenie). — Lommel, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 38. — Longcope, Fol. haematol. 1905, S. 690. — Lucibelli, Rif. med. **25**. — MacCallum, Fol. haematol. **1**, 703. — Marcovici, Fol. haematol. A. **12**, 133. 1915. — Martel, Inaug.-Diss. Lyon 1899. — A. Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 536. — Meinertz, Med. Klin. 1910, H. 9. — Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1535. — Moritz, S. 490. — Naegeli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. 1900; Schweiz. Korrespbl. 1899, Nr. 17; 1902. — Pée, S. 490. — Petroff, Wratsch 1904, Nr. 23 u. 24. — Picechi e Pieracconi, Sperimentale 1901. — G. Pick, S. 490. — Propping, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1353. — Reichmann, Münch. med. Wochenschr. 1916 (Typhusimpfung). — Reinert, S. 258. — Rieder, S. 258. — Rogers, Brit. med. journ. 1902. — Rolly, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 559 (Paratyphus). — Römer, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. usw. **4**. 1915. — Rotky, Med. Klin. 1911. — Sadler, S. 491. — Schindler, S. 491. — Schittenhelm usw., Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**, 412. — Schneider, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 14. — Schottmüller, Monogr. d. Typhuserkrankungen. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. — Sieve, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**. 1915. — Steiger, Med. Klin. 1912, S. 655. — Studer, Inaug.-Diss. Zürich 1903. — Sulzer, Militärarzt 1916, Nr. 17. — Thaller, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 49. — Thayer, Bull. of Johns Hopkins hosp. **4**, 30. — Tumas, S. 491. — Türk, S. 491; Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 6. — Uskow, Zit. nach Rieder. — Widenmann, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1901. — Wile, Arch. of pediatr. 1908. — Wostke, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. O. **84**, 112. 1920. — Wynhausen, S. 491. — Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. **23**. 1893. — Ziegler u. Schlecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**.

Typhus exanthematicus. Fleckfieber.

Vor dem Exanthem ist fast immer normale Zahl (Rothacker, Klieneberger) oder L.-Verminderung von den Untersuchern (Coca, Rabinowitsch, Marcovici, Berger) festgestellt. Mit dem Exanthem findet sich für längere Zeit eine deutliche Leukozytose, so in 17 Fällen von Slatineano 12—14000, Cazeneuve in 13 Fällen 10—30000, nach Berger kaum je über 15000, ebenso auch Luksch, der meist auch schon vor dem Ausschlag eine Vermehrung festgestellt hat. Die Werte von Munk zur Fieberperiode betrugen meist 9—12 000, gelegentlich höher, diejenigen von Marcovici nicht über 11 000, von Rothacker nicht über 14 000, meist aber normale Zahlen. Bei einer tödlichen Erkrankung sah Tumas Abfall der L. von 9000 auf 1600. Daniélopolu verzeichnet auch extrem hohe L.-Zahlen, bis 126000 bei schweren Fällen. Mit der Besserung am 15. Tage tritt L.-Abfall ein. In den ersten 4 Tagen hält Schilling die Mischung von jugendlichen und toxisch degenerativen Stabkernigen schon für die Diagnose beweisend.

Die Zusammensetzung der später vorhandenen Leukozytose besteht vor allem in N. (70—80% bis 95—97%, Rothacker); die *L*. sind vermindert, Plasmazellen wurden in hohen Werten (bei 6—10%) von Rabinowitsch und Marcovici und Reichenstein, weniger reichlich auch von Schilling getroffen. Eos. fehlen fast immer ganz oder sind doch stark reduziert. In Spätstadien kommt es zu Lymphozytose.

Schilling und Schiff erklären das Auftreten von stabkernigen und so zahlreichen jungkernigen N. als wichtig, „buntes Blutbild" mit degenerativer Verschiebung, während die Eos. nicht so völlig wie beim Typhus verschwinden und Sepsis höhere L.- und N.-Werte und toxisch degenerative Zellen zeigt. Cazeneuve legt diagnostischen Wert auf das Auftreten von Myelozyten (2—12%, vielleicht nur stabkernige junge N.), Anigstein findet aber nur 1—3%, legt jedoch großen Wert auf das stark regenerative Blutbild mit viel jugendlichen Neutrophilen bei Aneosinophilie.

Die R. sind vielfach etwas vermindert. Mäßige Anämien werden öfters verzeichnet.

Literatur: Anigstein, Kongr.-Zentralbl. **16**, 537. — Arnoldi, Zeitschr. f. klin. Med. **86**. — Berger, Med. Klin. 1917, Nr. 33. — Brauer, Fol. haematol. **17**, 28. — Cazeneuve, Kongr.-Zentralbl. **16**, 357. — Coca, Fol. haematol. **14**, 51. — Danielopolu, Arch. des malad. du coeur 1918. — Dysburo, Kongr.-Zentralbl. **18**, 152. — Klieneberger, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1182. — Love, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1905. — Luksch, Fol. haematol. **4**, 520. — Markovici, Fol. haematol. A. **20**, 211. 1915. — Munk, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 20; Zeitschr. f. klin. Med. **82**. 1916. — Rabinowitsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 45. — Reichenstein, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 34. — Rothacker, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1126 u. 1197. — Schiff, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 38; 1919, Nr. 44; Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1478. — Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 724; 1919, S. 486. — Slatineano et Galesesco, Cpt. rend. de la soc. de biol. 21. VII. 1906. — Tumas, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **41**. — Walko, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 11. — Wolff, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. **5**. 1916.

Febris wolhynica. Fünftage-Fieber.

Die Befunde ergeben eine mäßige oder geringe Anämie, neutrophile Leukozytose (bis 30 000), Lymphozytose und Eosinophilie im Intervall.

Die Angaben von Hildebrandt über leukämieähnliche Blutbilder muß ich nach Einsicht der Präparate entschieden in Abrede stellen. Die Myelozyten sind nur vereinzelt, wie bei vielen anderen Infektionskrankheiten. Ähnlich spricht sich Benzler aus. Neuland hat in einer besonders eingehenden Studie alle Blutveränderungen geschildert: Anämie nicht häufig und unspezifisch, vielmehr fast immer normale Hb.- und R.-Werte, punktierte und polychromatische Zellen sind indessen nahezu immer da. Eine durch die Krankheit erzeugte Eosinophilie fand er nie, ebensowenig eine sichere Lymphozytose, wohl aber in den Anfällen neutrophile Leukozytose.

Literatur: Arnoldi, Zeitschr. f. klin. Med. **86**. — Benzler, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1276; 1917, S. 887. — Enderle, Med. Klin. 1917, Nr. 47. — Grafe, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 42. — Gutmann, Med. Klin. 1917, Nr. 44. — Hildebrandt, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 18. — Jungmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 12. — Korbal, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 40. — Labor, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 34. — Lehndorff, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. usw. **7**. — Neuland, Nürnberg 1918. — Roos, Med. Klin. 1917, Nr. 37. — Rumpel, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 22. — Schilling, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 724. — Stinzing, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 155. — Strisower, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1186; 1918, Nr. 18. — Thörner, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 50. — Werner u. Häußler, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 28.

Weilsche Krankheit. Icterus infectiosus.

Hier ist allgemein im Fieber neutrophile Leukozytose 10—20 000, Maximum 28 000, mit starkem Abfall der *L*. und Eos. (bis fast 0), später Lymphozytose, Eosinophilie und öfters erhebliche Anämie (besonders in Rekonvales-

zenz) festgestellt. Letztere erreichte bei Sick 3,5 R., bei Klieneberger 30 Hb. und 1,8 R., meist jedoch Hb. 50—60 und R. 2,5—4,0.

Sick fand im Beginn und bei der Leukozytose recht oft Plasmazellen, Myelozyten erst spät. Eos. sind nicht zahlreich, aber selten fast fehlend. Auffällig erschien ihm die große Abnahme der Blutplättchen.

Die Lymphozytose der Besserung ging bis 56% bei 16 400 L., die postinfektiöse Eosinophilie bis 8%. — Einige Myelozyten und Normoblasten in der Rekonvaleszenz.

Icterus catarrhalis macht nach Klieneberger keine Leukozytose, aber oft Polyglobulie und Erhöhung der Erythrozytenresistenz (Weigelt, Eppinger, eigene Beobachtung).

Akute gelbe Leberatrophie verläuft nach Weigelt stets mit Leukozytose (12—15 000) und zeigt feine Fetttropfen in den N.

Literatur: Gudzent, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 3; Zeitschr. f. klin. Med. **85**. — Holler, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. usw. **6**, 92. 1917. Klieneberger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 110; Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 28. — Luger, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 24. — Sick, Med. Korrespbl. f. Württ. 1917. — Thörner, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 34. — Weigelt, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1221.

Dysenterie. Ruhr.

I. *Bazillenruhr.* Nach Marcovici (Fol. haematol. **26**, 41. 1920) zeigen $^2/_3$ der Fälle Leukopenie, $^1/_3$ normale Werte, nur sehr wenige leichte Vermehrung (bis 10 900). Ewald (Fol. haematol. A. **22**. 1917) gibt für unkombinierte Ruhr normale oder leicht erhöhte L.-Zahlen, leichte Eosinophilie und etwas Lymphozytose an; dagegen für Mischinfektion hohe Leukozytose (20 000 nicht selten) mit Vorherrschen der N. und Verschwinden aller Eos. Galambos (Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 14) hält die Leukozytose für konstant und der Schwere des Falles parallel (bis 37 000).

Ich sah oft mäßige neutrophile Leukozytosen mit einer erheblichen Zahl von Plasmazellen und kleinen, reifen Myelozyten beim Abklingen der schweren Erscheinungen. Dabei waren schwer toxische Erscheinungen an den N. auch bei günstig verlaufenden Erkrankungen häufig.

S. auch Paetzmann, Inaug.-Diss. München 1918.

II. *Amöbenruhr* zeigt nach Schilling und W. Fischer (Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 36) mäßige Leukozytose mit auffällig stark degenerativen Kernen der Neutrophilen. Die Eos. sind ungefähr normal, die Monoz. entgegen anderslautenden englischen Angaben nicht vermehrt. W. Fischer erwähnt leichte neutrophile Leukozytose ohne Zunahme der Monozyten und Abnahme der Eos. Das Blutbild sei wenig eigenartig und für die Diagnose kaum verwertbar.

Über Befunde bei einfachem Darmkatarrh (meist [$^2/_3$] normale Werte), bei Colica mucosa (normale Zahlen, aber *L*. und Monoz. vermehrt) und Darmtuberkulose s. Marcovici.

Pappatacifieber

bietet bei plötzlichem Beginn und hohen Fiebern und schwerem Krankheitsgefühl nach Schilling (Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 724) und Zlocisti (Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 14) außer der vielfach nachgewiesenen Leukopenie mit Lymphozytose und Monozytose eine sehr erhebliche Zunahme der stabkernigen N., oft bis zu überraschend hohen Graden, bei allgemeiner Neutropenie und bei oft erhaltenen Eos. Auch Weinberg (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **23**, 1331) hebt als diagnostisch wichtig die Lymphozytose und Mononukleose hervor.

Diphtherie.

Die große Mehrzahl der Fälle verläuft mit neutrophiler Leukozytose, wie zahlreiche Autoren berichten (Felsenthal, Flesch und Schloßberger, Schlesinger, Morse, Billings, Ewing usw.).

Starke Leukozytosen werden besonders beobachtet bei Sekundärinfektionen und schweren Fällen (20—45 000 bei 3 tödlichen Fällen, Trenkel); indessen kommt auch als Knochenmarksinsuffizienz ein starker Abfall der L. vor dem Tode vor (Gilbert, Billings, Trenkel). Leichte Fälle bieten geringe oder fehlende Leukozytose.

Die Vermehrung der L. wird von den postinfektiösen Erscheinungen der Lymphozytose und Eosinophilie abgelöst. Auch Plasmazellen kommen in hohen Werten vor, besonders nach Serumexanthemen.

Die Eos. fehlen den schweren Stadien der Diphtherie nur selten ganz, sind aber doch spärlich und treten als prognostisch günstige Erscheinungen vor dem Abfall der Temperatur in allmählich steigender Zahl auf. Bei tödlichen Affektionen sahen Engel und Schleip zahlreiche neutrophile Myelozyten, Reckzeh und Schindler indessen nur wenige.

Die prognostische Beurteilung einer Erkrankung darf nur unter der vollen Berücksichtigung des klinischen Bildes und des Blutbefundes vorgenommen werden. Auch hier sind Kurvenbeobachtungen viel zuverlässiger als ein einmaliger Befund.

Über die Veränderungen infolge von Seruminjektionen geben Bezançon et Labbé hauptsächlich nach französischen Quellen eingehenden Bericht; indessen gehen die Befunde weit auseinander. Auf Serum sah Trenkel bei günstig verlaufenden Fällen L.-Abnahme, dagegen bei schweren letalen nur geringe Reduktion. Auch über Tierversuche mit Diphtherietoxin geben die genannten Autoren zahlreiche Einzelheiten.

Bei *gewöhnlicher Angina* konstatiert Trenkel im Anfang auch 6—25 000 L.; ähnlich Bennecke, der aber für den 2. Tag bereits Abfall und am 3. Tag normale Zahl festgestellt hat.

Bei *Plaut-Vincentscher Angina* wird eine Verschiebung der L. angegeben (Tarnow).

Literatur über Diphtherie.

Bennecke, Jena 1909. — Besredka, Ann. de l'inst. Pasteur 1898, S. 305. — Bienenfeld, Jahrb. f. Kinderheilk. **65.** 1907. — Billings, Med. rec. 1896, S. 582. — Bouchut et Dubrisay, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1877, S. 158. — Dupérié, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1914, S. 272; Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1913. — Engel, Dtsch. med. Wochenschr. 1897. — Ewing, New York med. journ. 1895, S. 197. — Felsenthal, S. 490. — Flesch u. Schloßberger, Jahrb. f. Kinderheilk. **62.** 1905. — Gabritschewsky, Ann. de l'inst. Pasteur 1894, S. 673. — Grawitz, Zeitschr. f. klin. Med. **22.** — Morse, Boston med. a. surg. journ. 7. III. 1895. — Pée, S. 490. — Reckzeh, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77.** 1903. — Reinert, S. 258. — Rieder, S. 258. — Schindler, S. 491. — Schleip, Atlas. — Schlesinger, Arch. f. Kinderheilk. **19.** 1896; **30.** 1901. — Simon, Arch. de méd. expérim. 1903; Journ. de physiol. et de pathol. gén. **5.** 1903. — Tarnow, Med. Klin. 1921, S. 1024. — Thomas, Inaug.-Diss. Leipzig 1911. — Trenkel, Inaug.-Diss. Zürich 1919. — S. Weiß, Jahrb. f. Kinderheilk. **58.** 1903 (Jodreaktion). — Wilsrich, Inaug.-Diss. Freiburg 1914. — Ziegler u. Schlecht, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92,** 567. 1908.

Scarlatina.

Der Scharlach nimmt eine Sonderstellung gegenüber allen anderen Infektionskrankheiten ein, indem nur hier auf der Höhe des Fiebers hohe und oft enorme Werte von Eos. getroffen werden.

Die meisten Scharlachaffektionen verlaufen mit starker neutrophiler Leukozytose. Werte bis über 20 000 habe ich oft auch bei gar nicht besonders schweren Erkrankungen gesehen. Bei sehr leichten Fällen ist die Zunahme der weißen

Zellen nur eine mäßige, L.-Zahl ca. 10 000; dagegen dürfte doch eine neutrophile Leukozytose nie ganz fehlen. Die L. sind schon vor Ausbruch des Exanthems vermehrt und erfahren dann rasch einen starken Anstieg. Auf der Höhe der Affektion bleibt die erreichte Zahl mit geringen Schwankungen erhalten. Mit der Entfieberung pflegen die L. sprungweise und unregelmäßig abzunehmen; aber für alle nicht ungewöhnlich leichten Erkrankungen ist es charakteristisch, daß eine oft noch viele Tage oder mehrere Wochen andauernde Leukozytose bestehen bleibt. Erst mit dem Ende der Abschuppung finde ich in eigenen Beobachtungen Normalzahlen.

Diesen sonst wohl allgemein vertretenen Sätzen gegenüber macht Bennecke Opposition, indem er sagt, Scharlach an sich schaffe Leukopenie und nur die Mischinfektion Leukozytose. Dies ist aber eine rein theoretische Spekulation, die zurückgewiesen werden muß, zumal ich bei Bennecke keine nennenswerten Unterschiede finde zwischen den Fällen mit Bakteriämie und ohne solche. Zudem schließt die Eosinophilie eine starke Mischinfektion völlig aus. Reckzeh schreibt, das charakteristische des Scharlachs ist die Leukozytose; Van dem Berg und Hirschfeld fanden sie immer, ebenso Tschistowitsch. Roth traf in leichten und mittelschweren Fällen manchmal kaum erhöhte L.-Werte, bei Kindern immer viel höhere als bei Erwachsenen.

Die erste Zunahme mit Beginn der Krankheit betrifft die Neutrophilen, und lange Zeit, oft bis zur Abschuppung, ist der Prozentsatz und der absolute Wert sehr hoch. Im Anfang sind oft fast alle Zellen N.; dann aber sinkt der Prozentsatz stetig, auch dann, wenn immer noch die absoluten Werte erhöht sind. Die N. zeigen oft schwere toxische Veränderungen an den Kernen (stabkernige Fieberzellen) und Degenerationen im Protoplasma als reichliche Vakuolenbildung, basophile Verklumpung, plumpe, abnorm intensiv färbbare Granula, und als Seltenheit trifft man in ihnen sogar Kokken. Monozyten sind immer zahlreich und absolut bedeutend vermehrt. Als eigenartige Protoplasmaverklumpungen sind die Döhleschen L.-Einschlüsse (s. S. 178) anzusehen.

Die ℒ. erreichen im Anfang äußerst niedrige Werte, erholen sich aber mehr und mehr, und ziemlich bald entsteht eine ansehnliche postinfektiöse Lymphozytose ohne Vermehrung der Monoz. (Roth).

Das regste Interesse beanspruchen die Eosinophilen. In den ersten 2 Tagen sind die Prozentsätze noch recht niedrig, die absoluten Werte vermindert, mitunter doch normal. Völliges Fehlen dürfte recht ungewöhnlich sein. Vom 2. und 3. Tage des Exanthems an beginnt eine ausgesprochene Vermehrung der Eos.

Bei einem 6jährigen Knaben fand ich
am 2. Tag L. 16 860, N. 83,9, Eos. 2,3! Ma. 0,1, Monoz. 8,1, ℒ. 5,2, Plasmazellen 0,4.
am 4. Tag L. 15 520, N. 68,0, Eos. 5,3! Ma. 0,4, Monoz. 8,5, ℒ. 17,0, Plasmazellen 0,9.

Die Eosinophilie geht in einer Beobachtung von Türk bis auf 14% und 1780, und in der am stärksten ausgesprochenen meiner Beobachtungen gar auf 17% und absolut 3740, später 22% und 3700. Einmal konstatierte ich 25% bei 10 000 L.

Die Werte der Eos. sind am höchsten bei starker Leukozytose, in schweren, aber heilbaren Affektionen. Wenn die Gesamtzahl der L. nur unerheblich gestiegen ist, so finde ich relativ mäßige Vermehrungen auf 4—600; doch ist schon das für eine fieberhafte Infektionskrankheit bedeutend.

Roth findet auch die Eosinophilie bei Kindern viel ausgesprochener als bei Erwachsenen, bei denen sie auch rasch vorübergehe.

Letalen Fällen fehlt stärkere Eosinophilie (Kotschetkoff, Georgescu). Auch ich sah bei einem ungewöhnlich schweren septischen Scharlach am 3. Tage nur 0,1% Eos. 4. Tag Tod. Schwer septischen Scharlach ohne Eos. verzeichnen auch Heubner und Roth.

Nach der zuerst eingetretenen hochgradigen Eosinophilie gegen Ende des fieberhaften Stadiums erfolgt im Beginn der Rekonvaleszenz oft ein gewisser Abfall; aber eine erhebliche,

oft wieder ansteigende postinfektiöse Vermehrung zieht sich noch über viele Wochen hin, sofern die Zunahme auf der Höhe des Leidens eine beträchtliche gewesen war.

Die Ursache der Scharlacheosinophilie ist noch rätselhaft. Eine eigene Beobachtung spricht für die ausschlaggebende Wichtigkeit der Hautaffektion und für die Entstehung von spezifischen Substanzen, die stark eosinophil chemotaktisch wirken.

Ich untersuchte 3 Geschwister, die alle gleichzeitig am 7. II. 1900 an Scharlach erkrankt waren. Zwei boten typisches Scharlachexanthem. Die Eos. dieser Kinder betrugen: 6 jähriger Knabe am 8. II. 144 auf 14 380 L., am 9. II. 320 auf 81 740 L. und am 12. II. 942 auf 13 460 L., und eine ausgesprochene mäßige Eosinophilie blieb auch in der Folgezeit. 4 jähriges Mädchen: Die Werte verhielten sich sehr ähnlich.

Das 3. Kind, ein 7 jähriges Mädchen, zeigte ein typisches Enanthem, später eine mäßig starke Scharlachangina, indessen nie ein Hautexanthem. In diesem Falle von Scarlatina sine exanthemate mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens und beträchtlichen Fiebern ergab die Blutuntersuchung:

2. Fiebertag,	8. II.	50 Eos. auf 21 480 L.,	$^2/_3$% ℒ. =	140!	$97^1/_2$% N.
	9. II.	— Eos. auf 23 320 L.,	2% ℒ. =	470.	97% N.
	10. II.	180 Eos. auf 18 000 L.,	4% ℒ. =	760.	95% N.
	12. II.	— Eos. auf 23 080 L.,	5% ℒ. =	1160.	90% N.
Wohlbefinden.	14. II.	324 Eos. auf 21 400 L.,	$7^1/_2$% ℒ. =	1645.	$85^1/_2$% N.
	17. II.	370 Eos. auf 24 200 L.,	9% ℒ. =	2180.	81% N.
	22. II.	40 Eos. auf 16 040 L.,	16% ℒ. =	2540.	81% N.
	2. III.	870 Eos. auf 11 600 L.,	36% ℒ. =	4176.	52% N.

Hier fehlte also zur Höhezeit des Scharlachs die Eosinophilie. Sie kam auch später nicht deutlich zur Geltung, erst zuletzt als postinfektiöse. Ähnliche Beobachtungen über Scharlach ohne Exanthem sind sehr selten. Erben berichtet von einer derartigen Beobachtung, und in der Tat fehlt auch hier die Eosinophilie vollkommen! In letzter Zeit hat endlich Schemensky eine sehr gut studierte, klare Beobachtung von Skarlatina ohne Exanthem mitgeteilt, nie Eosinophilie gefunden und meine Ansicht bestätigt, daß für die Entstehung der Scharlacheosinophilie das Exanthem mit Entstehung eosinophilchemotaktischer Substanzen nötig ist.

Myelozyten trifft man nach der Entfieberung gar nicht selten, meist $^1/_2$—1%; einmal betrug in eigener Beobachtung der Wert 3% auf 16 000 L. Wiederholt sah ich auch eosinophile Myelozyten.

Kernhaltige Rote sind in vereinzelten Exemplaren mitunter vorhanden. Bei Scharlach entwickelt sich oft eine stärkere Anämie. Polychromasie und basophile Granulation ist dabei häufig.

Man wird nur ausnahmsweise in die Lage kommen, morphologische Blutuntersuchungen bei Scharlach diagnostisch zu verwerten. Am ehesten ist dies der Fall, wenn das Exanthem nicht typisch ausgeprägt war, oder der Arzt erst spät konsultiert wurde. Bisher ist mir mehrfach die retrospektive Diagnose gelungen, und zwar aus einer Leukozytose mit reichlich Eos. Alle schwereren Fälle behalten bis zur Abschuppung eine hohe L.-Zahl.

Skarlatiniforme Erytheme zeigen gewöhnlich fast normale L.-Forme oder nur geringe Abweichung.

Literatur: Bennecke, Jena 1909. — Van dem Berg, Arch. f. Kinderheilk. **25.** 1898. — Bienenfeld, S. 501. — Biehler, Arch. de méd. des enfants **12.** 1909. — Bowil, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1902. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. **25.** 1904. — Felsenthal, S. 490. — Flesch u. Schloßberger, S. 501. — Flourens, Inaug.-Diss. Paris 1906. — Georgescu, Inaug.-Diss. Bukarest 1911. — Halla, S. 490. — Hayem, Lehrbuch. — Head, Arch. of pediatr. 1902. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1903; Dtsch. Klin. 1909. — Klein, S. 490. — Kotschetkoff, Ziegl. Zentralbl. 1892, Nr. 11, Ref. — Limbeck, Lehrbuch. — Markie, Lancet 24. VIII. 1901. — Miller, Arch. of pediatr. **29,** 289. 1912. — Pater, Arch. de méd. des enfants 1909. — Pée, S. 490. — G. Pick, S. 160. — Putzig, S. 160. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. **45;** Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77.** — Rieder, S. 258. — Rille, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **24.** 1892. — Roth, Med. Klin. 1910. — Sacquépée, Arch. de méd. expérim. 1902. — Sadler, S. 491. — Schemensky, Zentralbl. f. inn. Med. 1918, Nr. 26. — Schiff, Monatsschr. f. Kinderheilk. **14,** 273. 1917. — Schindler, S. 491. — Tileston, Journ. of infect. dis. 1905; Ziegl. Zentralbl. S. 375, Ref. — Tileston a. Locke, Journ. of infect. dis. 1905; Fol. haematol. **3,** 99. — Tschistowitsch, Fol. haematol. **4,** 305. — Türk, S. 491. — M. Türk, Monatsschr. f. Kinderheilk. **15.** 1918. — Weiß, Jahrb. f. Kinderheilk. **35.** 1893. — Zappert, S. 498.

Morbilli.

Im Gegensatz zu dem Verhalten der L. bei Scharlach stehen die Befunde bei Masern. Hier gilt für das Höhestadium die deutliche Verminderung der L. und das Verschwinden der Eos.

Eine Reihe von Autoren, insbesondere Reckzeh, Felsenthal, Erben, vor allem aber in einer großen und sorgfältigen Studie Renaud, berichten übereinstimmend über folgende als Norm geltende Verhältnisse:

1. Die *Gesamtzahl der L.* ist in der Inkubationszeit bedeutend erhöht. 4 Fälle von Renaud und 2 von Lagriffoul und Beobachtungen von Lucas und von Uspensky belegen dies. Dabei handelt es sich um mäßige, mitunter auch um starke neutrophile Leukozytosen, die schon 10 Tage vor dem Ausbruch des Exanthems nachgewiesen werden können. Renaud gelang in solchen Fällen die Frühdiagnose.

Gegen Ende der Inkubationszeit und ganz besonders mit dem Auftreten des Exanthems nimmt die Zahl der L. gradatim ab und erreicht ihr Minimum, und gewöhnlich besteht eine *deutliche Leukopenie am 1. und besonders am 2. Tage des Exanthems.* Dann erhebt sich die Kurve in reinen Fällen zu normalen oder mäßig erhöhten Werten für das Ende der fieberhaften Zeit und für die Rekonvaleszenz.

In manchen Fällen findet sich Leukopenie schon vor und im Exanthemstadium (Popoff, Hecker, Mensi, Lucas, eigene Beobachtungen).

Besondere Bedeutung hat eine Leukozytose in der Zeit nach den ersten Exanthemtagen als Ausdruck von Komplikationen. Insbesondere *Masernpneumonie*, stärkere Bronchitis, Perikarditis usw. bringen einen Anstieg der Kurve zustande. Renaud belegt aber auch mit einer großen Zahl genau studierter Fälle jene uns auch sonst wohlbekannte Erfahrung, daß trotz Komplikation, z. B. trotz deutlicher Pneumonie, die Leukozytose fehlen oder nach anfänglichem Vorhandensein zurücktreten kann. Diese Fälle erwiesen sich als prognostisch ungünstig. Sie endigten letal bei Versagen der Knochenmarksraktion.

In den *einzelnen Arten der L.* vollziehen sich auch große Verschiebungen in den Mengenverhältnissen.

Die N. sind zu Beginn der Inkubation stark vermehrt. Mit dem Enanthem vollzieht sich eine progressive Abnahme, und zur Zeit des Exanthems kommt es zu starker absoluter Verminderung, die sich später verliert. Komplikationen erzeugen neutrophile Leukozytosen.

Eosinophile sind zu Beginn der Inkubation vermehrt (Renaud), zur Zeit des Enanthems spärlich oder fehlend (eigene Beobachtung), in den beiden ersten Tagen des Exanthems gewöhnlich fehlend oder höchst vereinzelt.

Am Abend vor dem Exanthem zählte ich bei einem 7jährigen Knaben bei geringen Prodromen und mäßigen Temperaturen 2,9 Eos. auf 6000 L. neben 63,8 N., 0,7 Ma., 13,1 Monoz., 19,2 *L.* und 0,3 Plasmazellen.

In den letzten Fiebertagen findet man einige Eos, und allmählich, bei nicht komplizierten Fällen, steigt die Zahl an und führt zu typischer postinfektiöser Eosinophilie.

Die *L.* nehmen mit dem Enanthem stark ab, sind nicht zahlreich zur Zeit des Exanthems und steigen dann rasch an.

Monozyten sind (eigene Beobachtung) relativ zahlreich zur Zeit des Enanthems und Exanthems und können 10 und mehr Prozent erreichen. Eine auffallende Vermehrung geben auch Pée, Klein und Türk an.

Bei systematischen Untersuchungen auf Plasmazellen fand ich diese fast stets sehr spärlich, nur einmal am 7. Tage nach Exanthemausbruch 3,7% als höchsten Wert.

Myelozyten stellen keine Seltenheit dar. Einige Prozente findet man öfters. Die Angaben von Renaud über 6, 7, 11, 14% bei normalen Masern halte ich aber für irrig und für Verkennung von Monocyten.

Literatur: Baranikow, Wratsch 1911. — Bennecke, S. 501. — Cabot, Lehrbuch. — Caccia, Jahrb. f. Kinderheilk. **52**, 891, Ref. — Cazal, ibid. **52**, 890. — Combe, Arch. de méd. des enfants 1899, S. 345. — Decastello u. Hofbauer, S. 497. — Engel, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1897, S. 404. — Erben, S. 497. — Felsenthal, S. 490; Jahrb. f. Kinderheilk. **64**. 1906. — Flesch u. Schloßberger, Jahrb. f. Kinderheilk. **62**. 1905; **64**. 1906. — Hayem, Lehrbuch. — Head, Arch. of pediatr. 1902. — *Hecker*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1618; Zeitschr. f. Kinderheilk. 1911. — Klein, S. 490. — Lagriffoul, Cpt. rend. de la soc. de biol. 27. X. 1906; Arch. de méd. expérim. 1906. — Loos, Jahrb. f. Kinderheilk. **39**. — Lucas, Americ. journ. of dis. of childr. 1914. — Manicatide u. Galasescu, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 917, Ref. — Mensi, Gazz. d. osp. d. clin. 1913. — Mondolfi, Riv. crit. di clin. med. 1913, S. 369. — Neumark, Arch. f. Kinderheilk. **53**. — Pée, S. 490. — G. Pick, S. 490. — Plantenga, Arch. de méd. des enfants **6**. 1903. — Popoff, Fol. haematol. 1906, S. 99. — Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. **45**; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. — *Renaud*, Paris 1900; *Inaug.-Diss. Lausanne* **1900**. — Rieder, S. 258. — Rille, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1892. — Schiff, Monatsschr. f. Kinderheilk. **15**. 1918. — Sobotka, Zeitschr. f. Heilk. **14**. 1893. — Stoos, Schweiz. Korrespbl. 1903, S. 329. — Tunnicliff, Journ. of infect. dis. 1912. — Türk, S. 491. — Uspensky, Inaug.-Diss. Petersburg 1906. — Zappert, S. 498.

Rubeolae.

Das Charakteristische der Rubeolen im Blutbild ist eine ganz ungewöhnliche Reaktion des lymphatischen Apparates mit Lymphoblasten und Plasmazellen, wie solche Erscheinungen nur in gewissen lymphatischen Reaktionen (s. diese) etwas Analoges haben.

In über 20 Beobachtungen sah ich fast immer zu Beginn (1. und 2. Tag) deutliche Leukopenie (bis 3—4000 L.), bald dann normale Zahlen und postinfektiöse Vermehrung.

Initiale Leukozytose traf ich nur bei einem abortiven Erkrankungsfall (14 840) und hohem Werte bei einem $1^1/_2$jährigen Kinde (2. Tag: 14 300).

Da in den Literaturangaben die Zeiten zu wenig berücksichtigt sind, so sind die meisten Mitteilungen von geringem Wert. So berichten Flesch und Schloßberger in 3 Fällen über Werte von 8500—10 000. Tschistowitsch und Schestakow bei 4 Erkrankungen über normale oder leicht erhöhte Werte, Hildebrandt und Thomas bei eingehenden Untersuchungen (13 Fälle) über niedrige Gesamtzahlen. Cabot fand einmal 6000 und einmal 8000, Lagriffoul Leukozytose in 3 Fällen in der Inkubation, bei Exanthem 15 mal normale, 5 mal verminderte und 10 mal vermehrte L.-Werte bei einer Kasernenepidemie.

Die N. sind zu Beginn und oft längere Zeit stark reduziert, Eos. fehlen selten, sind aber oft etwas vermindert und steigen meist rasch an; doch gibt es nicht wenige Erkrankungen mit reichlich Eos. auch an den 2 ersten Tagen, besonders wenn eine Eosinophilie schon bestanden hatte, die dann unter dem Einfluß der Krankheit auffällig wenig zurückgeht.

Das wichtigste ist aber die gewöhnlich *außerordentliche Vermehrung der Plasmazellen*, die meist mit dem 4. und 5. Tage ihr Maximum erreicht und außerordentliche Grade gewinnen kann. Hildebrandt und Thomas entdeckten diesen Befund und sahen Werte bis 17%.

Meist sind zwar die Zahlen niedriger (5--10%), aber ich sah selbst 20—34% aller L. als Plasmazellen. Dabei finden wir gleichzeitig mit ihrem Anstieg eine progressive Lymphozytose, *reichlich Lymphoblasten und alle Zwischenformen* (s. S. 175). Am häufigsten sind große, oft enorm große Radkernplasmazellen. Geringe Prozentsätze findet man bei geringer allgemeiner Lymphknotenschwellung; aber auch dann können starke Veränderungen der lymphatischen Zellen bestehen, siehe besonders die unter meiner Leitung ausgeführte Arbeit von Weber.

Aufs schönste zeigt die Darstellung auf S. 177 die ganze L.-Morphologie der Rubeolen. Mehrfach sah ich enorme Lymphknotenschwellung am Halse, einmal sogar vor dem Exanthem (Plasmazellen nur $3^1/_2$%), und bei einem 13jährigen Mädchen wurde ich sogar wegen des Verdachtes akuter Leukämie

gerufen, weil alle Lymphknoten und die Milz bedeutend vergrößert waren (Plasmazellen 34%).

Röteln ähnliche Exantheme zeigen nach Deussing keine Plasmazellen.

Literatur: Baranikow, S. 505. — Cabot, Lehrbuch. — Deußing, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1405. — Flesch u. Schloßberger, S. 501. — Hamburger, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 38. — Heß, Arch. of internal med. **13**. 1914. — Hildebrandt u. Thomas, S. 177. — Lagriffoul, S. 505. — Mensi, Policlinico 1912. — Naegeli, Leukozytose, in Kraus u. Brugsch. — Schwär, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1203. — Tschistowitsch, S. 497. — Weber, Inaug.-Diss. Zürich 1920.

Erythema infectiosum

ist auch hämatologisch von anderen akuten Exanthemen verschieden.

In den 2 ersten Tagen sah ich normale und leicht erniedrigte L.-Werte, Eos. fehlten nie und waren öfters zahlreich. — Später nimmt die Gesamtzahl zu (10—14 000) und die Eos. steigen z. B. von $6^1/_2$ am 1. Tag auf 10,4% am 5. Tag und von 0,4 am 2. Tag auf 5,5 am 6. Tag. Später zeigt sich fast immer leichte Eosinophilie (10—12% 5.—8. Tag); die *L*. nehmen auch etwas zu, aber Plasmazellen bleiben vereinzelt und haben bei meinen zahlreichen Beobachtungen nie den Wert von $1—1^1/_2$% überstiegen, mit Ausnahme eines Falles, wo sie schon (offenbar von früher her) am 2. Tag 4,5 betrugen und am 6. Tag 5,1 erreicht hatten.

Literatur: Naegeli, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 503. — Weber, Schweiz. Korrespbl. 1916, Nr. 43.

Erythema nodosum.

Mäßige Leukozytose wird von Symes (Brit. med. journ. 1921, S. 791) verzeichnet.

Erysipelas.

Erysipel verläuft mit neutrophiler Leukozytose, deren Grad der Schwere des Falles gewöhnlich direkt proportional geht. Oft verrät ein Absturz der L. die baldige Entfieberung oder ein Wiederanstieg das drohende Rezidiv. Ganz milde Affektionen lassen Leukozytose vermissen. Eos. fehlen oder sind vereinzelt im Höhestadium Krankheit und tauchen der erst bei der Genesung wieder auf; ebenso sind die *L*. stark vermindert bis zur postinfektiösen Lymphozytose.

Literatur: Chantemesse et Rey, Presse méd. 1899, Nr. 52. — Reich, Beitr. z. klin. Chirurg. **41**. 1904. — Bezançon et Labbé, Halla, Hayem, Hirschfeld, Klein, Limbeck, Pée, Reckzeh, Reinert, Rieder, Türk, Zappert, Cabot, Schindler auf S. 258 und 490—491 und 498.

Variola.

Die L.-Schwankungen bei Variola sind sehr eigenartige und können in zweifelhaften Fällen zur Differentialdiagnose herangezogen werden. Ihr Hauptcharakteristikum ist die Leukozytose mit auffällig reichlichen Myelozyten und Normoblasten ohne Fehlen der Eos. und mit viel Monoz., so daß der Prozentsatz der N. nicht hoch ist.

Brouardel hatte bereits auf das Vorkommen von Leukozytose aufmerksam gemacht und das Maximum derselben auf den 6. Tag angegeben. Verstraeten konstatierte bei 11 Erkrankungen Leukozytose. R. Pick (42 Fälle) hielt die Leukozytose nicht für eine direkte Folge der Variola, sondern nur als den Ausdruck von sekundären pyogenen Infektionen, weil er in tödlichen Erkrankungen eine Vermehrung der L. vermißt hatte.

Diese Ansicht ist irrig und die Begründung unrichtig. Die Leukozytose gehört zum Wesen der reinen Pockenerkrankung; aber geradeso wie sonst kann die Reaktion des Knochenmarkes in schweren Fällen versagen.

Dagegen bot die höchst milde, in über 300 Fällen keinen Todesfall aufweisende Variolaepidemie in Zürich 1921 fast nur normale L.-Zahlen. Ich halte

diese Krankheit für etwas Besonderes und Pocken für eine Sammelspezies mit artlich verschiedenen, aber sehr verwandten Erregern. Anders lassen sich die so verschiedenen klinischen und hämatologischen Befunde kaum erklären.

Besonders ausgedehnte Untersuchungen liegen von Courmont und Montagard und von E. Weil vor. Danach verläuft die Pockenerkrankung immer (agonale Insuffizienz abgerechnet) mit Leukozytose, und kann dieselbe schon zur Zeit des prodromalen Exanthems oder selbst noch früher bestehen. Im vesikulären Stadium ist die Zunahme der L. regelmäßig und im pustulösen Stadium stark. Die Leukozytose bewegt sich meist zwischen 10 000 und 20 000; doch begegnet man auch Werten von 30, 40 und mehr Tausenden. Nach Magrath, Brinkerhoff und Bancroft zeigen letale Fälle in Frühstadien hohe L.-Zahl, dann aber rasche Abnahme bis zum Tod. Diese Markinsuffizienz ist auch von Pick, Verstraeten, Weil u. a. gesehen; dabei werden nach Arneth und Schilling immer jüngere Zellen in sinkender Zahl geliefert.

Schatzmanns Ergebnisse lauten bei 7 Variolakranken: neutrophile Leukozytose schon zur Inkubation, keine Vermehrung der L. bei der Eruption, mehr oder weniger starke Leukozytose (mit Lymphozytose) im vesikulären Stadium.

Auch Schilling gibt für das papulöse Stadium geringe, mit den Bläschen deutliche und mit der Eiterung starke Leukozytose an.

Von ganz besonderer Bedeutung ist außerdem die Zusammensetzung der L., und als charakteristische Erscheinung ist die große Zahl von *Monozyten* zu erwähnen. Während nämlich 𝓛. erst nur spärlich vorkommen, sind Monoz. außerordentlich vermehrt und besonders auch in gewaltig großen Exemplaren (von Schilling zum Teil als Jugendformen der Monoz. gedeutet, sicherlich mit Recht) vorhanden, wie ich aus eigener Beobachtung bestätigen kann. Diese eigenartige Mononukleose soll nach Ansicht von Courmont und Montagard, E. Weil, Magrath, Brinkerhoff und Bancroft in allen Stadien der Pocken vorhanden sein und ca. 40—55% der Zellen ausmachen. Diagnostisch wichtig ist die große Zahl dieser Zellen in der Inkubation und beim prodromalen Exanthem, selbst dann, wenn eine stärkere Leukozytose fehlt. Nach Schilling fehlt aber dieser Befund in Frühstadien.

Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen sah Kämmerer in seinen Beobachtungen schon vom 5. Tage an Lymphozytose. Ich habe seine Präparate gesehen; sie bieten in der Tat ein ganz anderes Bild als dasjenige. das ich sonst selbst auch bemerkt hatte. Erlenmeyer traf bei 2 mittelschweren Variola ebenfalls Lymphozytose, desgleichen Schatzmann; Schilling aber erklärt die Zellen für Monozyten. Bei Kämmerer waren es aber typische 𝓛.! ebenso bei Schatzmann. Sahli (6. Aufl.) schreibt, daß die französischen Autoren größere 𝓛. und Monozyten verwechseln.

Besonders bedeutsam erscheint auch die relativ hohe Zahl von Myelozyten, eosinophilen wie neutrophilen, deren Werte 2—16%, im Mittel 3—5 bis 7% betragen, besonders im Beginn des pustulösen Stadiums. Böhm fand soviel myeloische Elemente, daß akute Myelose diagnostiziert wurde. In eigener Beobachtung waren ebenfalls mehrere Prozente von Myelozyten anwesend. Normoblasten sind keine Seltenheit und bei längerem Suchen fast stets vorhanden, besonders in schwereren Erkrankungen. — Bei tödlichem Ausgang traf Riedel in 2 Fällen bis 11 und 13% Normoblasten bei hoher Leukozytose (47 000 und 19 500) und 4 und 11,6% Myelozyten.

Eosinophile fehlen in der Regel nicht, ein Verhalten, das bei der Schwere der Affektion wirklich auffallend ist.

Plasmazellen kommen öfters vor (eigene Beobachtung $5^1/_2$%). Sie sind in späteren Stadien zahlreicher (Schilling).

𝓛. machen anfänglich nur wenige Prozente aus, bis später postinfektiöse Lymphozytose auftritt.

N. sind prozentlich reduziert, zumeist unter 50%; absolut dagegen besteht in der Regel doch Vermehrung.

Komplikationen erzeugen starke Zunahme der N., besonders bei Eiterungen, oft auch bei hämorrhagischen Formen; doch kann gerade in diesen letzteren Zuständen als den schwersten die Insuffizienz des Knochenmarkes durch fehlende Leukozytose hervortreten.

Nach den französischen Autoren „bleibt das Blut trotz der Komplikationen variolaartig"; es tritt nur neutrophile Leukozytose dazu. In der Tat ist die absolute Zahl der Monozyten immer noch groß.

Variolois als prinzipiell identische Affektion verhält sich auch identisch, so in 2 Fällen von Courmont und Montagard:

1. 25jähriger Mann. Vesikuläre Variolois seit 48 Stunden: *L*. 7, Monoz. 31 + besonders große Exemplare 11, neutrophile + eosinophile Myeloz. 16 + 1, N. 31, Eos. 3%.

2. 31jähriger Mann. Makulöse Variolois, 2. Tag: *L*. 1%! Monoz. 27 + 11, Myelozyten $5^1/_2 + ^1/_2$, N. 52, Eos. 3%.

Auch für Variolois verzeichnet Erlenmeyer relativ hohe Zahlen der Eos. und bis $6^1/_2$% Plasmazellen.

Hier liegen in der Tat ganz ungewöhnliche Blutbilder vor.

Courmont berichtet, daß er alle zweifelhaften Fälle ohne jede Ausnahme nach dem Blutbild richtig diagnostiziert habe, auch in den Frühstadien, und daß er nicht in einer einzigen Beobachtung von Pocken den charakteristischen Blutbefund vermißt habe.

Bei Schutzimpfung konstatierten Erlenmeyer und Schatzmann Leukozytose und zuweilen Plasmazellen und Myelozyten.

Literatur: Arndt, Ergebn. d. inn. Med. **20**, 511. 1921. — Bennecke, S. 501. — Böhm, Med. Klin. 1921, S. 625. — Brouardel, Gaz. de méd. de Paris 1874, Nr. 11; Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1879. — Courmont et Montagard, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1900. — Erlenmeyer, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 1; 1914. — W. Fischer, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **19**. 1915. — Golgi, Riv. di clin. pediatr. 1873, S. 238. — Halla, S. 490. — Head, Arch. of pediatr. 1902. — Holler, S. 500. — Kallenberger, Zeitschr. f. klin. Med. **86** (Befund wechselnd). — Kämmerer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**, 354. 1910. — Manicatide et Galesescu, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 917, Ref. — Margrath, Brinkerhoff a. Bancroft, Journ. of med. research 1904. — Montefusco, Fol. haematol. **10**, 355. — Pée, S. 490. — R. Pick, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1898. — Riedel, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 35. — Schatzmann, Zeitschr. f. klin. Med. **80**, 333. 1914; Schweiz. Korrespbl. 1913. — Schilling, in Mense, Tropenkrankheiten, S. 118; Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 154. — Tschistowitsch, S. 491. — Verstraeten, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1875. — E. Weil, Inaug.-Diss. Paris 1901. — Wiener, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 44 (atypische Blutbilder).

Varizellen.

Stäubli traf bei Erwachsenen auf der Höhe Leukopenie (5380—6410), ebenso Mensi und Baer. Nobécourt et Merklen berichten, daß bald leichte Leukozytosen, bald Verminderungen der L. beobachtet werden, unter Verminderung der Eos. Erben konstatierte am Tage der Eruption normle L.-Zahl, normale Eos. und Vorherrschen der mononukleären Zellen gegenüber den N., Baer aber Verminderung der Eos. Arneth traf niedrige Gesamtzahl (6000 und 5900), mit der Heilung aber 8—11000. Bennecke sah in 3 Fällen keine L.-Steigerung, desgleichen Kämmerer. Ich selbst sah nie Leukozytos und meist normale Werte. Eos. können ganz fehlen. Sehr rasch tritt aber postinfektiöse Eosinophilie und starke Lymphozytose mit ziemlich vielen (1—2—4%) Plasmazellen auf. Myelozyten sah ich nie. Baer traf in der Inkubation meist Lymphozytose.

Die Angaben über Myelozyten (Nobécourt in $^1/_3$ der Fälle, einmal sogar $12^1/_2$%) sind von Flesch und Schloßberger, Kämmerer, Zelenski (4 Fälle), Weil und Roubier (10 Fälle) bestritten und beruhen wohl auf Irrtum.

In eingehender Studie schildert Mayer die Verhältnisse bei Erwachsenen, zuerst Neigung zu Leukopenie und besonders Neutropenie, dann Lympho-

zytose und vorübergehend Monozytose; Plasmazellen und Myelozyten traf er vereinzelt. Einige Erkrankungen mit etwas höheren L.-Zahlen deutet der Autor als Leute, die an sich schon physiologisch hochnormale Werte besitzen.

Literatur: Arneth, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1097. — Baer, Arch. f. Kinderheilk. **69**, 198. 1921. — Bennecke, S. 501. — Erben, S. 497. — Flesch u. Schloßberger, S. 501. — Kämmerer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. — Mensi, S. 505. — Mayer, Inaug.-Diss. Zürich 1920. — Nobécourt, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1901, S. 428. — Stäubli, Schweiz. Korrespbl. 1913, S. 193. — Weil et Roubier, Fol. haematol. **10**, 354. — Zelenski u. Cybulski, Jahrb. f. Kinderheilk. **60**.

Influenza.

Angaben aus früheren Jahren: Die meisten Autoren wie Chantemesse, Friedreich, Kollmann, Maillart, Laveran, Popoff, Stiénon fanden bei Influenza Leukozytose, dagegen Rieder und Cabot häufiger keine oder nur unbedeutende Vermehrung. Grawitz gibt sogar geringe L.-Zahlen an, so daß er wegen der Verwechslung mit Typhusleukopenie seine Bedenken äußert. Auch 10 von 69 Fällen Cabots zeigen Zahlen unter 5000. Carli verzeichnet Normalzahlen. Genauere Befunde über die einzelnen Zellarten fehlen. Diese auseinandergehenden Meinungen beruhen wohl zweifellos zum Teil darauf, daß ganz verschiedene Krankheiten in den Sammeltopf Influenza geworfen worden sind.

Eigene Untersuchungen bei Grippe 1918—1919 (Oberarzt Dr. Alder).

Unkomplizierte Fälle: Mit Auftreten der Fieber geht die absolute Zahl der weißen Blutkörperchen zurück. Dabei verhalten sich die einzelnen Zellen verschieden. Die Lymphozyten zeigen am 1. und 2. Tage die stärkste Reduktion (300—800 pro Millimeter). Dann steigt ihre Zahl langsam an, am 4. und 5. Tage sind normale Werte wieder erreicht, darauf folgt eine Lymphozytose. Die N. weisen die stärkste Verminderung ungefähr am Entfieberungstage auf (750—2000). Dann nehmen die Zellen wieder zu und machen nach 5—8 Tagen einer Leukozytose Platz. In den ersten Tagen der Erkrankung

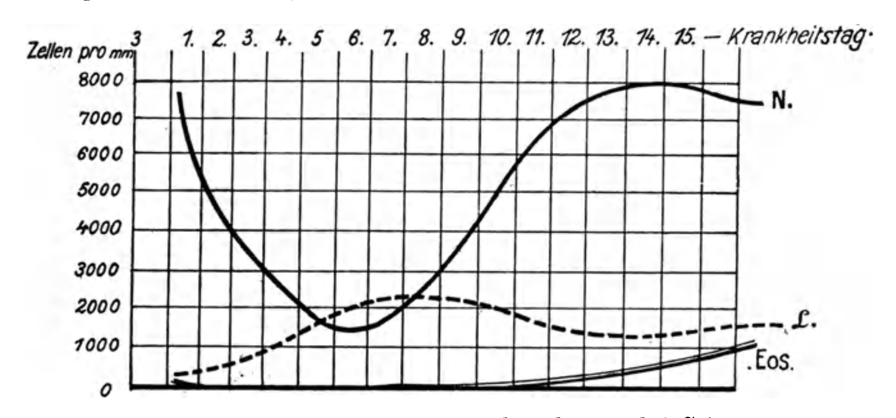


Abb. 37. Schema der Leukozytenschwankungen bei Grippe.

zeigen sich *toxische Schädigungen.* Die Zellkerne sind weniger segmentiert, oft stabkernig, die Granulationen intensiv, das Protoplasma enthält Vakuolen. Nach Überwindung der Leukopenie stellen sich junge Elemente ein, oft sind einzelne Metamyelozyten und reife Myelozyten anzutreffen. Mit Ausnahme von einigen leichten Fällen verschwinden die Eosinophilen fast regelmäßig am 2. Tage aus der Blutbahn und kehren erst mit Temperaturabfall wieder zurück. Die Monozyten verhalten sich in ihrer Zahl ähnlich wie die Neutrophilen. In der ersten Zeit sind ihre Kerne bizarr gelappt, nach Überwinden

der Infektion sieht man mehr rundkernige, breitleibige, junge Zellen. Zur Zeit der Entfieberung treten fast ohne Ausnahme Radkernplasmazellen auf ($^1/_2$—5%).

Komplizierte Fälle. Mit Auftreten einer Pneumonie fällt die Lymphozytenzahl etwas ab, um unmittelbar darauf wieder anzusteigen. Die übrigen Zellen machen im allgemeinen gar keine Schwankungen durch, wenn die komplizierende Erkrankung wie gewöhnlich am 3.—5. Tage auftritt. Tritt sie später ein, wenn die Hemmung des Knochenmarkes schon überwunden ist, so kommt es zu einer Leukozytose, die in unseren Fällen zwischen 8000 und 25 900 schwankte. Das Knochenmark reagiert auf neue Reize also je nach dem Grade der Schädigung, in dem es sich befindet.

Retrospektive Diagnose, ob eine Pneumonie eine kruppöse oder eine Grippepneumonie gewesen ist: Grippe hinterläßt eine erhöhte Zahl N. in der Rekonvaleszenz und keine ausgesprochene Lymphozytose (diese fiel eben in ein früheres Stadium); kruppöse Pneumonie zeigt in der Rekonvaleszenz Lymphozytose, aber niedrige N.-Werte.

In Initialstadien ist durch starke Schweiße das Blut konzentriert, das R.-Volumen hoch. Alexander fand 8,5 Mill. R. Jetzt sind am 1. Tage die L.-Werte oft wie in der Zeit der Prodrome noch etwas hoch.

Am 4.—6. Tage treten 1—4% Radkernplasmazellen auf. Toxische Veränderungen an den N. sind gewöhnlich vom 3.—4. Tage ab zu finden: plumpe Kerne, grobe Granula, Vakuolen im Protoplasma.

Junge Zellformen treten mit Erholung und Hyperfunktion des Knochenmarkes auf, so auch unreife Myelozyten.

Im allgemeinen entsprechen die Befunde der Literatur, besonders die systematisch durch Berger durchgeführten, unseren Serienuntersuchungen. Wenn freilich auf den Zeitpunkt der Krankheitstage und auf biologische Verhältnisse der Reaktionsmöglichkeit oder -unmöglichkeit nicht geachtet worden ist, so mußten selbstverständlich abweichende Resultate erhalten werden.

Mit dem 1. Grippetage sinkt der Serumeiweißwert, und zwar meist erheblich, jedoch nicht regelmäßig. Sehr schwere Fälle zeigen ganz niedrige Werte (45,0 Refraktion = 5,0 Eiweißprozent).

Stets ist eine Globulinzunahme vorhanden, und zwar vom 2.—3. Tage an, und erreicht ihren Höhepunkt mit dem Ende der Krankheit (bis 70%). Die hohen Werte können 8—14 Tage bleiben, sogar auch länger.

Alle therapeutischen Versuche (Impfung mit einer polyvalenten Vakzine, Kollargol, Elektrargol, Septakrol, Serumtherapie) haben nie den geringsten Einfluß auf das charakteristische Blutbild ergeben.

Differentialdiagnostisch ist eine Krankheit mit konstanter Leukozytose sicher als Grippe abzulehnen. Die Leukopenie des 2.—4. Krankheitstages ist der wichtigste hämatologische Befund, prognostisch sind aber die toxischen Veränderungen am meisten zu beachten.

Literatur über Blut bei Influenza und Grippe.

Alder, Fol. haematol. **25**, 16. 1919. — Alexander, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1250. — Arneth, Med. Klin. 1920, S. 255. — Bache, Kongr.-Zentralbl. **16**, 168. — Becher, Med. Klin. 1918, Nr. 41. — v. Becher, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 1. — Berger, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. **8**, 303. 1920. — Bunting, Americ. journ. **162**, 1, 1921. — Cabot, Lehrbuch. — Carli, Guys hosp. gaz. 1906, Nr. 126. — Chantemesse, Bull. méd. 1908, S. 85. — Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 777. — Elias, Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 394. — Friedreich, Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte 1890. — Gerber, Wien. med. Wochenschr. 1900, Nr. 25. — Grawitz, Med. Klin. 1905, Nr. 21. — Haase u. Wohlrabe, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 50. — Harry, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 237. 1920. — Head, Arch. of pediatr. 1902. — Hildebrandt, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1601; Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1140; Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 1. 1921. — Hoppe-Seyler, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 67. — Irons, Kongr.-Zentralbl. **18**, 9. —

Jagic, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1223. — Jochmann, Handbuch von Mohr und Stähelin I. 1911. — Kinsella, Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, 1070. 1920. — Kollmann, Berl. klin. Wochenschr. 1890. — Krager, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 814. — Kronberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 243. — Kroner, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 640. — Laveran, Bull. méd. 1898, S. 85. — Levy, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 972. — Lion, Kongr.-Zentralbl. **14**, 62. 1920. — Maillart, Inaug.-Diss. Genf 1891. — Marcovici, Fol. haematol. **23**. — Neuwirth, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1152. — Nürnberger, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 291. — Oeller, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 44. — Popoff, Fol. haematol. 1906, S. 99. — Reiche, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1352. — Reicher, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 394. — Rieder, Münch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 19. — Rolly, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1918. — Rosenow, Med. Klin. 1918, S. 737. — Rütimeyer, Schweiz. med. Wochenschr. 1921. — Schemensky, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24. — Schiff u. Matyas, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 50. — Stiénon, Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles 1896. — Underhill, Journ. of the Americ. med. assoc. **75**, 1531. 1920. — Wanner, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1918; Schweiz. Korrespbl. 1919. — Weinberg, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **23**, Beih. 197. 1920. — Wohlrabe, Inaug.-Diss. Jena 1919.

Die **Encephalitis epidemica**

unterschied sich in zahlreichen eigenen Beobachtungen durch fast völliges Fehlen von Blutveränderungen. Namentlich vermißte ich die toxisch degenerativen Erscheinungen an den L., die bei Grippe so häufig sind. (Eine frühere eigene Angabe von zahlreichen toxisch veränderten Zellen entsprach einer Grippeenzephalitis.) Daß bei Formen mit starken Muskelkrämpfen eine Verschiebungsleukozytose auftreten muß, ist klar (S. 217). Alsdann ist das Fehlen der toxischen Zeichen an den L. wichtig. Die Blutveränderungen sind also völlig verschieden von denjenigen bei Grippe und belegen die spezifische Verschiedenheit beider Affektionen aufs deutlichste.

Reicher fand 8mal normale L.-Zahl oder neutrophile Leukozytose, 1mal aber Leukopenie und L.-Verlauf wie bei Grippe. Dieser Fall war aber eine Grippeenzephalitis Palitzsch und Gabis trafen leichte neutrophile Leukozytose. Die Zunahme der ℒ. war für die günstige Prognose besonders wertvoll.

Eigene Beobachtungen:

Tödlicher Fall, Tod nach 5 Tagen: 10—12 000 L., 82,4% (nie toxisch), 12,8% Monoz., 4,8% ℒ., Eos. —, Ma. —.

Tödlicher Fall, Tod nach 10 Tagen: ca. 6000 L., 85% N. (nie toxisch), 8% Monoz., 6% ℒ., Eos. —, Ma. 1%.

Geheilter Fall: ca. 7000 L., 68,2% N. (nie toxisch), 7,8% Monoz., 18,4% ℒ., Eos. **4,4**, Ma. 1,2%.

Geheilter Fall (Spätstadium): 6000 L., $68\frac{1}{3}$% N., $4\frac{2}{3}$% Monoz., 35% ℒ., 1% Eos., $\frac{1}{3}$% Ma.

Geheilt, leichter Fall: 7—8000 L., 75,5% N., 3% Monoz., 21% ℒ., $\frac{1}{4}$% Eos., $\frac{1}{2}$% Ma.

Literatur: Bürckler, Inaug.-Diss. Zürich 1921. — Cawadias, Cpt. rend. de la soc. de biol. **84**, 139. 1921 (leichte Leukozytose mit 75—80% N.). — Gabri, Policlinico 1920, S. 106. — Kraus, Kongr.-Zentralbl. **19**, 79 (L. wechselnd). — Palitzsch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 115. 1921. — Reicher, S. 511.

Tetanus

verläuft meist mit leichter Leukozytose, besonders zu Beginn, in schweren, tödlichen Erkrankungen aber mit sehr hohen L.-Werten. So traf Bennecke hohe Zahlen und Grote 47 500 (N. 91, Eos. 0, Monoz. 5, ℒ. 4), Luna 38 000. Es gibt aber auch L.-Abfall durch Markinsuffizienz (Bennecke). Die Leukozytose ist eine neutrophile mit Zurückdrängung der ℒ. und der Eos., welch letztere in schweren Fällen völlig fehlen, in leichteren aber erhalten bleiben (Cabot).

Arneth, Bennecke und ähnlich Grote halten die Leukozytose für eine „myogene", mechanische, die parallel zu der Stärke der Krämpfe sich ver-

halte. Dagegen scheint mir unbedingt die agonale Knochenmarksinsuffizienz, das Verschwinden der Eos., die lange bis zur Besserung dauernde Lymphopenie und das Auftreten zahlreicher pathologischer Kernformen der N. (Grote) zu sprechen.

Literatur: Arneth, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 51. — Bennecke, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**, 319. — Cabot, Lehrbuch. — Grote, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 31. — Luna, Fol. haematol. **6**, 97. — Schwarz, Wien. med. Wochenschr. 1894, Nr. 49.

Parotitis epidemica.

Für den ersten Beginn verzeichnet Barach in 2 Fällen Leukopenie. Türk fand in einem Fall Leukozytose bis 16 000 mit $81^1/_2$% N. Cabot und Arneth vermißten eine Vermehrung der weißen Blutzellen, ebenso Lehndorff und Zimmerli (der aber immer relative und absolute Lymphozytose und doch auch meist absolute Vermehrung der N. feststellte). Sacquépée, Marcovici, Krestnikow, Feiling konstatierten mäßige Leukozytose mit Vorherrschen der *L.* und Monoz. Bei Orchitis dagegen erscheint neutrophile Leukozytose (in eigener Beobachtung über 20000 L.), jedoch auch nicht regelmäßig (Lehndorff). F. Pick vermißte Leukozytose auch bei hohem Fieber.

Bei einer Epidemie Erwachsener (Soldaten gleichen Alters) sah Zimmerli in Frühstadien relative Monozytose bei deutlicher *L.*-Verminderung und Abnahme der N. und Eos. — Später postinfektiöse Lymphozytose und Eosinophilie, nie aber eine hohe N.-Zahl, außer zuweilen bei Orchitis als neutrophile Leukozytose, indessen selbst bei Orchitis meist normale Werte.

Die Verschiedenheit der Befunde läßt daran denken, daß verschiedene Erreger das Bild der Parotitis epidemica erzeugen.

Bei dem ganz abweichenden Blutbefund von Curschmann (Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 384) lag entweder eine abnorme lymphatische Reaktion oder lymphatischer Mikulicz vor.

Literatur: Arneth, S. 509. — Barach, Fol. haematol. **15**, 186. — Cabot, Lehrbuch. — Feiling, Lancet 1913. — Krestnikow, Inaug.-Diss. Petersburg 1902. — Lehndorff, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 20. — Marcovici, Fol. haematol. A. **20**, 136; Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 34. — F. Pick, Wien. klin. Rundschau 1902, Nr. 16. — Sacquépée, Arch. de méd. expérim. 1902. — Zimmerli, Zeitschr. f. klin. Med. **87**.

Lyssa. Courmont et Lésieur (Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1901) und Courmont (Kongr. f. inn. Med. 1901) berichten über neutrophile Leukozytose und hohe Prozentwerte der N. in den Endstadien des Leidens.

Anthrax. Chauffard et Boidin (Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 23. VII. 1903 und Journ. de méd. interne 1904) beobachten den Anstieg der L. vom 4. Tage mit 10 000 auf 50 000 am 6. Tage. Die Vermehrung betraf die N. Eos. fehlen nach dem 4. Tage. Reich (Beitr. z. klin. Chirurg. **41**. 1904) konstatierte bei 40° Fieber 14 300.

Aktinomykosis. Sofern Eiterungen vorliegen, kann man hohe neutrophile Leukozytosen treffen, so in eigener Beobachtung 22 000, Ewing 21 500, Cabot 28 000—31 000. Mit Entleerung der Abszesse sinken diese Zahlen und werden sogar subnormale Werte gefunden.

Cholera.

Infolge großer Wasserverluste sollte man Eindickung des Blutes erwarten; allein nach C. Schmidt (Cholera Leipzig und Mitau 1850) war das nur ausnahmsweise in stärkerem Grade der Fall. Auch Biernacki nimmt mehr Wasserverluste der Gewebe als des Blutes an.

Dagegen konnte Marcovici (Fol. haematol. A. 20, 203, hier Literatur!) doch erhebliche Hb.- und R.-Zunahme als Eindickung feststellen, bis 150 Hb. und 8,0 R.; dazu hohe neutrophile Leukozytose bis 37 000, ohne Eos. und Ma., mit einigen Myelozyten im akuten Stadium und viel Blutplättchen. In Spät-

stadien sah er viele Plasmazellen (bis 20%), bei schwersten Erkrankungen Leukopenie durch Knochenmarksinsuffizienz. Die Befunde von Rosenthal (Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 8) stimmen weitgehend mit Marcovici überein. Benzler (Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. usw. **4**. 1916) berichtet besonders von den Mengenverhältnissen der L.-Arten.

Virchow, Biernacki (Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 795), Rogers (Lancet 1902, S. 659) konstatierten alle bedeutende Leukozytosen (bis 40—60 000). Berger (Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 589) sah in einem Falle den L.-Anstieg auf 19 000, im zweiten auf 15 700.

Maltafieber. Für diese Krankheit wird von Bruce (zit. bei Cabot) normale L.-Zahl verzeichnet. Schottmüller (Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1748) und Rogers (Brit. med. journ. 1. IV. 1905) verzeichnen Leukopenie, ebenso Tomaselli (Policlinico 1908) und Axisa (Zentralbl. f. inn. Med. 1905, Nr. 11) erklären die Leukopenie als regelmäßig vorhanden. In 2 Beobachtungen von Cathoire (Fol. haematol. **5**, 477) verhalten sich die einzelnen Arten N. 52, ℒ. 13, Monoz. 35! und N. 43, ℒ. 19, Monoz. 38. Auch Schilling (in Mense, Tropenkrankheiten) sah normale oder subnormale L.-Werte, dabei wenig N. (Knochenmarkshemmung), hohe Monozytose (4—8—24%) und chronische aregenerative Anämie und degenerative Veränderungen an den Kernen der N.

Dengue verläuft nach den Angaben aller Autoren stets mit Leukopenie, und zwar von Beginn an. Eos. bleiben beständig anwesend nach Balfour. Die Prozentwerte der Monoz. werden gewöhnlich hoch (bis 30%, Stitt) gefunden. In den späteren Stadien des Leidens setzt eine Lymphozytose und Eosinophilie ein. Auch Schilling verzeichnet Leukopenie von 2—3000 L., mit sehr wenig N., Lymphozytose und erhaltene Eos. Ganz gleich lauten die Angaben von Harnett, Behr und Poleck (alle Ref. Fol. haematol. **14**, 324 u. 56).

Literatur: Allan, Fol. haematol. **9**, 150. — Balfour, Fol. haematol. **5**, 477. — Carpenter a. Lightburn, Journ. of the Americ. med. assoc. 1905. — Stitt, Fol. haematol. **5**, 477. — Vedder, New York med. journ. 1907, S. 203.

Leishmaniosis.

Verschiedene Leishmaniaarten zeigen auch verschiedene Blutbilder.

I. Bereits früher (S. 461) sind die großen Milztumoren mit Leukopenie und Anämie bei *Kala-Azar* und kindlicher Leishmaniosis erwähnt. Diese Anämie zeigt niedrigen F.-I., erreicht meist mittlere, selten hohe Werte (R. 0,22 bei Castellani, 15 Hb. bei Fulci).

Leukopenie ist ganz regelmäßig, meist unter 2000, nach Rogers oft noch unter 1000—500, Werte, die nur bei schwerster Malariakachexie auch so tief fallen.

Die Verminderung der N. unter diesen wenigen L. ist extrem; so erwähnt Rogers einmal 102 und einmal 62 N. und Cardamatis 13—22%. Eos. fehlen oder sind extrem selten. Daher ist die Zahl der ℒ. relativ sehr hoch, die absolute aber niedrig. Immerhin sind auch die Monoz. prozentlich hoch (in 69% der Fälle über 12%).

Rogers erklärt die Milzpunktion wegen der sehr verzögerten Gerinnung als gefährlich. Sahli (Lehrbuch 6. Aufl.) sah bei Kala-Azar Hb. 40, R. 2,5, L. 1400, N. 28½, Eos. 1,5, Monoz. 8, ℒ. 58, Ma. ½, Myeloz. 3½%. Die hochgradige Leukopenie bestand in diesem Falle sehr lange Zeit.

II. Bei der *kindlichen Leishmaniose* mit Milztumor (Pianese, Cantieri u. a.) zeigen sich sehr starke Anämien (bis 0,99 und 1,25 R.), wenig Erythroblasten und niedrige L.-Zahlen. Auch hier sinken bei Leukopenie die N. auf 30—20%; die ℒ. sind relativ hoch und ungewöhnlich hoch die Monoz. (fast immer über 10%, bis 33 und 44%, bei Quilichini nach der Heilung bis 60%).

III. Bei Orientbeule sind die Monozyten gleichfalls vermehrt.

Literatur: Aubert u. Heckenroth, Fol. haematol. **14**, 52. — Cantieri, Arch. f. Kinderheilk. **59**, 321. — Cardamatis, Fol. haematol. **14**, 52. — Castellani, Kongr.-Zentralbl. **10**, 668. — Fulci, Fol. haematol. **12**, 118. — Gioseffi, Münch. med. Wochenschr. 1918,

S. 910. — Jemma, Giorn. di clin. med. 1910; Monatsschr. f. Kinderheilk. 1912, S. 321. — Petrow, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**. — Quilichini, Fol. haematol. **15**, 185. — Rogers, Brit. med. journ. 1905. — Schilling, in Mense.

Trypanosomiasis zeigt nach Schilling im Anfall neutrophile Leukozytose, Verminderung der Eos. (0 oder fast 0), Zunahme der Monoz. mit der Abnahme der Parasiten, *L*. stets vermehrt, oft im Übergewicht.

Beim Menschen ist aber das 1. Stadium mit der initialen Neutrophilie kaum gesehen, sondern den typischen Befund bildet die Abnahme der N.

Beim Mal di Chagas (Trypanosoma Cruzi) erwähnt Diaz leichte Hb.-Abnahme, meist keine Leukozytose, aber ausgesprochene Lymphozytose.

Literatur: Zahlreiche Ref. Fol. haematol. **5**, 481; **9**, 45; **14**, 326. — Fülleborn, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. — Lanfranchi, Fol. haematol. A. **13**, 55. 1912. — Léger, Ann. de l'inst. Pasteur **22**. 1909.

Febris recurrens. Die bisherigen Untersuchungen von Böckmann, Debele, Heidenreich, Hödlmoser, Laptschinsky und Savotschenko, Suldey verzeichnen erhebliche neutrophile Leukozytosen. Einzig Kieseritzky erklärt die Leukopenie für typisch. Schilling stellte selbst stets hochnormale bis erhöhte L.-Werte und Fehlen der Eos. fest.

Literatur: Böckmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **29**. — Debele, Russ. med. Rundschau 1905. — Heidenreich, Berlin 1877. — Hödlmoser, Zeitschr. f. Heilk. 1906. — Kieseritzky, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25. — Laptschinsky, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1875. — Savotchenko, Ann. de l'inst. Pasteur 1901. — Suldey, Kongr.-Zentralbl. **13**, 205.

Rattenbißkrankheit. C. de Lange beschreibt Leukozytosen bis 63000. Kongr.-Zentralbl. XVII, 329, desgleichen Frassi (14000 L.) Morgagni 1921, S. 325.

Polyarthritis acuta.

Die Untersuchungen von Cabot und Türk zeigen in unkomplizierten Fällen, solange Fieber und Exsudation anhalten, gewöhnlich geringgradige Leukozytose, selten 15 000 übersteigend. Erst ganz schwere Infektion, dann Pleuritis, Perikarditis, Pneumonie sind imstande, wesentlich höhere Werte zu erzeugen. Mit Abfall des Fiebers und der Schwellung geht die Leukozytose zurück und zeigt sich auch bei neuen Gelenkschmerzen und kleinen Rezidiven nicht mehr.

Die Vermehrung betrifft die N., mitunter auch die Monoz. — Die *L*. sind wie die Eosinophilen zuerst vermindert, zeigen aber postinfektiöse Vermehrung. Gewöhnlich entdeckt man einige Eos. trotz Fieber und Exsudation. Blutplättchen und Fibrin sind stark vermehrt; es erweist sich diese Zunahme als eine langdauernde. Auffällig ist die nicht unwesentliche Abnahme des Hb. und der R. als postrheumatische Anämie.

Diesen Befunden fügen sich die Betrachtungen von Hayem, Halla, Limbeck, Reinert, Rieder, Sadler, Zappert, Stiénon, Bose, Achard und Loeper an. Bullmore und Waterhouse und Korowicki trafen nur geringe Abweichungen vom normalen Verhalten.

Es gibt Polyarthritiden, bei denen mehrere Tage lang hohe Fieber und mäßige Milzschwellung vorhanden sind, in denen das Wesen der Affektion erst später durch Befallensein der Gelenke sich verrät. In einem derartigen Falle kommt Typhus sehr ernstlich in Differentialdiagnose. So sah ich am 6. Tage eines hohen Fiebers bei im übrigen negativem Untersuchungsbefund 12 000 L. mit 85% N.; dabei reichlich Fibrin. Ich schloß daraufhin die gestellte Diagnose Typhus aus, und wenige Tage später zeigte sich typische Polyarthritis, die rasch unter Aspirin geheilt ist.

Chronischer Gelenkrheumatismus zeigt keine Leukozytose.

Literatur: Achard, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1. XII. 1900. — Bose, Fol. haematol. **15**, 187. — Bullmore, Edinburgh med. journ. 1907. — Korowicki, Dtsch. Ärzte-Ztg. 1903. — Stiénon, Ann. et bull. de la soc. roy. des sciences méd. et natur. de Bruxelles 1896. — Takeno, Jahrb. f. Kinderheilk. **77**. 1913. — Für die übrigen s. S. 490, 491 und 498.

Sepsis.

In der Mehrzahl septischer Affektionen besteht Leukozytose zumeist beträchtlichen, mitunter sehr hohen Grades. Dabei handelt es sich um starkes Dominieren der N. bei bedeutender Verminderung der *L*. und besonders der Eos., die oft völlig fehlen oder nur höchst vereinzelt getroffen werden. Einige Myelozyten und hier und da Normoblasten vervollkommnen das morphologische Bild, dem nur noch zuzufügen wäre, daß die Blutplättchen und das Fibrin oft vermehrt sind.

Bei chronisch gewordenen Prozessen kehren allmählich die Eos. trotz Bakterien im Blute zurück und können fast normale Werte erreichen. Gleichwohl endigen diese Fälle über kurz oder lang letal.

Gegenüber diesem häufigsten Befund, der auch den malignen Endokarditiden eigen ist, verrät eine Leukopenie Knochenmarksinsuffizienz und schlechte Prognose, so bei Cabot, Koch, Krebs, Limbeck, Lamezan (eigene Beobachtung).

Bei Lentasepsis treffe ich regelmäßig fast normale L.-Werte, aber hohe Zahlen für N., recht niedrige für Eos. und *L*. Toxische Veränderungen an den Zellen finde ich dabei nicht selten. Ein Fall, der trotz hoher Fieber mit diesem Bilde nicht stimmen wollte und alles normal zeigte, erwies sich als Hysterie mit Fälschung der hohen Temperaturen bei altem Herzfehler.

Limbeck verwertete puerperale Formen von Sepsis ohne Exsudation für seine Theorie, daß Leukozytose von der Exsudatbildung abhängig sei; indessen ist diese Ansicht widerlegt, und gerade manche puerperale Formen der Sepsis weisen hochgradigste Leukozytose auf (Rieder 37 000, Cabot 77 500!).

Über septischen Granulozytenschwund s. S. 421.

Es ist daran zu denken, daß Sepsis keine ätiologische Einheit darstellt und daher auch Bakterien vorliegen könnten, deren Toxine primär eine Funktionshemmung der leukozytenbildenden Organe herbeiführen.

Differentialdiagnostisch bieten gerade diese Fälle von Sepsis mit L.-Verminderung oder ungefähr normalen Werten selbst bei Heranziehung von Blutkulturen große Schwierigkeiten; insbesondere müßte nach dem morphologischen Blutbild stets Typhus in Betracht kommen. Bei weiterer klinischer Beobachtung ergeben sich wohl fast immer wesentliche Unterschiede, vor allem im Auftreten von Schüttelfrösten, Schweißen und starken Temperaturschwankungen.

Die R. erfahren im Laufe der schweren Sepsisfälle starke Verminderungen; noch tiefer sinken die Hb.-Werte.

So berichtet Lenhartz von R.-Werten, die bis 1,264 und 0,882, in einer Beobachtung bei 15 Hb. gar bis 0,642 gesunken sind. Auch hämolytische Vorgänge sind beobachtet. So konstatierte Grawitz bei einem septischen Abortus Hämoglobinurie und nur 300 000 R. infolge einer ganz akuten Erkrankung.

Bei stärkerer Anämie kommen selbstverständlich Poikilozytose, Polychromasie, basophile Granulation und kernhaltige Erythrozyten vor.

Literatur: Bingold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 332. 1921. — Canon, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 10. — Halla, S. 490. — Hallenberger, Zentralbl. f. Bakteriol. **81**. 1918. — Kanthak, Brit. med. journ. 1892. — Klein, Zentralbl. f. inn. Med. 1899, S. 97. — Koch, Med. Klin. 1916, Nr. 19. — Krebs, Inaug.-Diss. Berlin 1893. — Kühnau, Zeitschr. f. klin. Med. **28**. 1895. — Lamezan, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1921, S. 287. — Lenhartz, Nothnagels Samml. **3**. — Rieder, S. 258. — Roscher, Inaug.-Diss. Berlin 1894. — Sadler, S. 491. — Stäubli, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 45. — Strauß u. Rohnstein, S. 295. — Wassertrüdinger, Inaug.-Diss. München 1913. — Weill, (Erythrophagie) s. Monozyten S. 148. — Weitz, Med. Klin. 1912, S. 192 (Gonokokkensepsis L. 54 000). — Zangemeister u. Gans, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 793. — Zappert, S. 498. — S. auch die Lehrbücher von Cabot, Grawitz, Limbeck, Türk.

Eiterungen.

Bei Eiterungen sind hohe Zahlen von L. im Blute vorhanden, denn die in den Abszessen liegenden N. entstammen dem Knochenmark und müssen auf ihrem Wege zu dem Entzündungsherd die Blutbahn passieren. In dem Sinne einer funktionellen Diagnostik wurde denn auch schon Ende der 90er Jahre eine starke Leukozytose bei Perityphlitis auf der Sahlischen Klinik für die Schwere und das Fortschreiten des Prozesses prognostisch verwertet. Zweifelhaft erschien uns nur, ob es gelingen werde, stark entzündliche und direkt eitrige Prozesse voneinander zu trennen; denn wie z. B. die Scharlachkurve lehrt, können sehr hohe entzündliche Leukozytosen vorkommen ohne jede Eiterbildung.

Im Jahre 1901 suchte dann Curschmann zu zeigen, daß die Diagnose Eiterung bei Perityphlitis gestellt werden könne, sofern die L.-Werte 25000 überschreiten. Er stellte damals 3 Verlaufstypen perityphlitischer Infektionen auf.

1. Leichte Fälle: Leukozytose fehlt, ist geringfügig oder nur initial.
2. Nichteitrige Formen zeigen nur im Anfang höhere Leukozytose, nicht über 20—22 000. Diese Zahl ist vorübergehend.
3. Bestehen von Anfang an oder später dauernd hohe Werte, so ist Eiterung sicher und Operation indiziert. Schon ein einzelner Wert von 25 000 und höher ist dringend der Eiterung verdächtig. Kommt er im späteren Verlauf vor, so ist Abszeß so gut wie sicher.

Auf das Verhalten der einzelnen L.-Arten ist Curschmann nicht eingetreten; er macht lediglich die irrige Angabe, es nehmen alle Zellen in ungefähr gleicher Weise an der Vermehrung teil.

Diese Publikation hat viele Nachprüfungen gerufen, wobei die Bestätigungen zahlreich waren, gewisse Ausnahmen aber nicht unterdrückt werden durften. Diese letzteren, in denen trotz fehlender Leukozytose ausgedehnte Eiterung vorlag und zum Tode führte, schienen die diagnostische Bedeutung der L.-Untersuchung sehr stark herabzusetzen. Trotzdem liegt in den L.-Untersuchungen bei Perityphlitis und anderen entzündlich-eitrigen Prozessen ein hervorragendes diagnostisches Hilfsmittel, und namentlich Sonnenburg und dessen Schüler traten immer und immer wieder an Hand eines enormen Materiales für den außerordentlich hohen Wert der morphologischen Blutuntersuchung ein. Unrichtig und den Wert der Prüfung beeinträchtigend, war zuerst die *Fragestellung bei diesen Problemen.*

Schwere Entzündungen können ohne jede nennenswerte Eiterbildung zu hoher Leukozytose führen[1]). Für das therapeutische Handeln bliebe dies zwar gleich; denn ohne operativen Eingriff darf man in derartigen Fällen nicht auf einen glücklichen Ausgang hoffen. Mithin ist die *hohe Leukozytose viel mehr ein Zeichen für schwere Affektion als direkt ein Beweis für Eiterung,* obwohl in der großen Mehrzahl der nicht ganz akuten Fälle bei hoher L.-Zahl Abszeß vorliegt.

Irrig war die einseitig chemotaktische Auffassung der Leukozytose, wonach aus der Stärke der Reaktion direkt auf den Grad der auslösenden Entzündung oder Eiterung geschlossen wurde. Die *Ausnahmen, äußerst maligner Verlauf, mit oder ohne Eiterung, aber ohne wesentliche Leukozytose,* fanden sofort eine ungezwungene Deutung mit der biologischen und nicht rein chemotaktischen Auffassung der Leukozytose.

Ich hatte immer und immer wieder vorgeführt, daß L.-Vermehrung eine Reaktionserscheinung des Knochenmarkes ist, auf die man nur bei Suffizienz der Zellbildung rechnen darf, und daß eine äußerst schwere Infektion rasch zu Insuffizienz führt, so daß also das Ausbleiben der an sich notwendigen Reaktion ein äußerst ungünstiges Zeichen darstellt.

---

[1]) Eigene Beobachtung: 11 jähriger Knabe. 2. Tag einer akuten Perityphlitis. L. 24 360, N. 83,8, Eos. 0, Ma. 0,2, Monoz. 9,6, *L*. 6,4%. Operation: Sehr starke Rötung und Schwellung ohne jede Eiter- oder Exsudatbildung.

Eine niedrige oder bald fehlende Leukozytose beruht daher 1. entweder auf geringer Infektion oder 2. auf schwerster Intoxikation.

Die starken Leukozytosen sind zwar stets der Ausdruck der schweren Formen der Erkrankung, aber auch einer guten Reaktionsfähigkeit des Markes. Man muß daher folgende Typen aufstellen:

1. Leichte Infektion: Vorübergehende Leukozytose, bis ca. 18 000—20 000, die rasch abfällt, bei offenkundiger Besserung aller Symptome.

2. Mittelschwere Infektion: Anfänglich starke Leukozytose über 20 000, später steigende oder doch nicht abnehmende Zahl der L. Die Reaktion des Knochenmarkes ist gut, die Infektion aber doch so schwer, daß bedeutende Gefahr droht. Hier ist in der großen Mehrzahl der Fälle Eiterung vorhanden.

3. Sehr schwere Infektion: Anfänglich, für wenige Stunden, sehr starke Leukozytose, rasch aber, wegen schwerer Insuffizienz des Markes, Abfall auf ungefähr normale Werte. Das Leben ist sehr in Gefahr, eine Eiterung absolut nicht ausgeschlossen.

Man sieht, es ist an Stelle einer einzigen Untersuchung die fortlaufende Kontrolle und die Kurvendarstellung getreten. Damit stellen sich aber neue Schwierigkeiten ein; denn gar oft wird man auf längere Beobachtung sich nicht einlassen und sofortigen Entscheid verlangen.

Dieser *sofortige Entscheid* kann in der großen Mehrzahl der Fälle getroffen werden in Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes. Es ist die Trennung der ganz schweren und der leichten Fälle aus dem Verhalten von Puls, Temperatur, Schmerzempfindung usw. unschwer durchzuführen, und wohl nie hat jemals ein prognostisch sehr schwerer Fall mit fehlender Leukozytose klinisch als leicht imponiert.

Umgekehrt dürfte evtl. bei klinisch günstigem Bilde eine zweite L.-Untersuchung schon noch abgewartet werden, die dann über Steigen oder Fallen der Zahl orientiert. Sonnenburg nimmt diese weitere Prüfung noch am gleichen Tage vor.

Wertvolle Aufschlüsse erteilt die genauere Analyse des morphologischen Blutbildes. In den schweren Fällen vermisse ich Eos. gänzlich; die $\mathcal{L}$.-Werte sind sehr tief; fast alle Zellen sind N. Dagegen verrät sich der günstige Verlauf bald durch Auftreten und progressive Vermehrung der Eos. und Zunahme der $\mathcal{L}$. Mir hat diese Beurteilung immer sehr wertvollen und richtigen Aufschluß gegeben. Recht oft erweist sich die fortlaufende L.-Kontrolle als sehr wichtig und der Puls- und Temperaturkurve überlegen als das feinere Reagens. Bei andauernd hoher Leukozytose trifft man auch dann Eiterung, wenn weder Fieber noch Pulserhöhung bestehen. Eiterretention zeigt sich bei den operierten Fällen zuerst in der L.-Kurve an.

Sonnenburg hält die fehlende Leukozytose bei generalisierter Peritonitis für eine Kontraindikation zur Operation. Alle Patienten erlagen dem Eingriff. Dagegen erholten sich aus diesem Stadium der Knochenmarksinsuffizienz ohne Operation doch noch einzelne, und die Eröffnung von Spätabszessen führte jetzt zur Heilung.

Aus den Studien von Sonnenburg und dessen Schülern, besonders Federmann und Kothe, sind folgende Leitsätze hervorgegangen:

1. Leichte Fälle weisen nur 1—2 Tage Leukozytose auf, die rasch unter Besserung aller Symptome abklingt. Zumeist ist die Vermehrung eine ganz geringe, bis 12—15 000; seltener über 20 000 und 30 000.

Krecke gibt aber (1921) den Rat, bei über 15 000 L. unbedingt zu operieren, und das dürfte wohl durchaus richtig sein.

2. Schwere Fälle. Die initiale Leukozytose bleibt hoch oder steigt auf 20—30 000 und mehr. Eiterung nahezu immer vorhanden.

Hirschfeld und Kothe erwähnen L. zwischen 60 und 92 000 und gar einen Fall von gangränöser Appendizitis mit plötzlich schwerer Blutung, bei dem jetzt die L. auf 60 000, 160 000, 190 000 stiegen, dabei 7,3% Myeloz. und 24,6% granulalose N.

3. Sehr schwere Fälle nach dem klinischen Bild. Anfänglich hochgradige Leukozytose, dann toxische Lähmung der Knochenmarksfunktion, ungefähr normale oder gar subnormale Werte.

Die sinkende L.-Zahl ist hier bei schwerem klinischen Bild, namentlich bei steigenden Pulszahlen prognostisch als sehr schlecht zu beurteilen, sowohl bei hoher Temperatur, als ganz besonders bei niedriger.

4. Ist es zu allgemeiner Peritonitis gekommen, so gaben die Fälle mit hoher Leukozytose eine relativ gute, diejenigen mit niedriger eine schlechte Prognose. Infaust sind die Erkrankungen mit Leukopenie.

5. Bei abgekapselten Eiterungen fällt allmählich der L.-Wert bis zur Norm oder noch tiefer ab.

6. Neu auftretende Herde und Eiterungen verraten sich am besten durch Wiederanstieg der L. und werden so entdeckt, auch wenn Puls und Temperatur keine Änderungen aufweisen.

Viele Einzelheiten müssen in den Originalien nachgelesen werden.

Zur weiteren Beurteilung empfiehlt sich sehr die außerordentlich wichtige Berücksichtigung des Kernbildes der N. (s. S. 180ff.). Bei schweren Fällen treten in immer höherer Zahl pathologische Kernformen ohne scharfe Trennung des Kerns in verschiedene Segmente auf.

Auch für viele andere Eiterungsprozesse gibt die fortlaufende L.-Untersuchung praktisch sehr wichtige Ergebnisse (s. Lindemann).

Bei *osteomyelitischen Eiterungen* findet sich Leukozytose (Pewny, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 110, ebenso in eigenen Beobachtungen).

Literatur über Blutbefunde bei Perityphlitis.

Aldons, Brit. med. journ. 1914. — Bäumler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **73**. 1902. — Berndt, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 2217. — Blaßberg, Wien. klin. Wochenschr. 1902. — Cabot, Lehrbuch. — Cazin, 15 Congrès français chir. 1902, Oktober. — Da Costa, Americ. journ. 1901, November. — Coste, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 2038. — Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 48. — David, Inaug.-Diss. Paris 1903. — Eschbaum, Inaug.-Diss. Bonn 1902. — Falkenstein, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **119**, 419. 1920. — Federmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **12**. 1903; **13**. 1904; Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 2221; Arch. f. klin. Chirurg. **75**. 1905; Festschrift für Orth 1903 (Ileus nach Perityphlitis, Differentialdiagnose gegenüber Peritonitis; Ileus kein bemerkbarer Einfluß auf L.-Kurve). — Fiske, Osteomyelitis. Boston med. a. surg. journ. 1913, S. 606. — Franke, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 348. — French, Practitioner 1904. — Gerngroß, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1586. — Goetjes, Inaug.-Diss. Tübingen 1904; Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 723. — Hayem et Parmentier, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 8. XII. 1899. — Hirschfeld u. Kothe, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 31. — Joy et Wright, Med. news 1902, S. 628. — Julliard, Rev. de chirurg. **29**. 1904. — Kohl, Mitt. Grenzg. 22. 1911. — Kostlivyr, Entzündl. L. Fol. hämatol. IX. 113. — Kothe, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **88**. 1907; Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 36. — Krecke, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1090. — Kühn, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 2033. — Küttner, Arch. f. klin. Chirurg. **73**; Beibl. z. Zentralbl. f. Chirurg. 1902, Nr. 26; Verhandl. d. Ges. f. Chirurg. 1902, 31. Kongr. — Lampé, Beitr. z. klin. Chirurg. **74**, 230. 1911. — Lindemann, Beitr. z. klin. Chirurg. **101**. 1916. — Loeper, Soc. anat. 24. V. 1901. — Longridge, Lancet 1903, S. 2410. — Mitchell, Brit. med. journ. 1909. — E. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1310. — Nilson, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1309. — Perutz, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 2. — Peters, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **117**. 1919 (Blutuntersuchung für chirurgische Diagnose). — Rehn, Naturf.-Vers. Kassel 1903; Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 2177. — Reich, Beitr. z. klin. Chirurg. **41** u. **42**. — Robinson, New York med. journ. 1916, S. 1173. — Rohde, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1987. — Sauerbruch, Korrespbl. d. allg. ärztl. Ver. v. Thür. **31**. 1902. —

Schmidt, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **23**, 865. — Schnitzler, Wien. klin. Rundschau 1902, Nr. 10; Zentralbl. f. Chirurg. 1902. — Schultze, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**; Inaug.-Diss. Leipzig 1913. — Silhol, Inaug.-Diss. Paris 1903. — Sondern, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **102**. 1909; Med. rec. 1905 u. 1906; Boston med. a. surg. journ. 1905; Americ. med. journ. 1906. — Sonnenburg, I. intern. Chirurg.-Kongr. Brüssel 1905; 32. Kongr. f. Chirurg. 1903; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, S. 1604; 1907, Nr. 14; 1911, Nr. 15; Arch. f. klin. Chirurg. **81**. 1906. Monogr. Perityphlitis. Leipzig 1913); Therap. d. Gegenw. **53**, 289. 1912. — Sonnenburg, Grawitz, Franz, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 15. — Spieler, Wien. klin. Rundschau 1904, S. 1. — Sprengel, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1637. — Stadler, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**. 1903. — Tuffier, 17. Congr. Assoc. franç. chirurg. 1904. Paris. — Türkel, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **7**. 1900. — Wassermann, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 694; Arch. f. klin. Chirurg. **69**. 1903. — Weber, Inaug.-Diss. Gießen 1905. — Wideroe, Fol. haematol. **17**, 102.

Gynäkologische Affektionen mit Eiterungen.

Die eben entwickelten allgemeinen Sätze über die Bedeutung der Leukozytose gelten auch für Eiterherde im Gebiet des kleinen Beckens. Hier ist festgestellt, daß dauernd ansehnliche Leukozytose für Eiterung spricht. Bei Werten über 16 000 kann dies als sicher gelten und ist bereits in einer beträchtlichen Zahl von Beobachtungen auch beim Versagen der gewöhnlichen klinischen Symptome ein Abszeß gefunden worden. Dützmann fand sogar 90 mal lediglich durch Blutuntersuchung, entgegen der Wahrscheinlichkeitsdiagnose, Eiterung. Wichtig sind auch hier Kurven der L.-Schwankungen an Stelle einer einzigen Untersuchung.

Normale L.-Werte sprechen auch hier nicht gegen Eiterung; insbesondere ist bei sehr chronischen Prozessen (gonorrhöische und tuberkulöse Formen des Pyosalpinx) eine wesentliche Zunahme der L. vermißt worden. Auch von der Auszählung der einzelnen L.-Arten dürfte bei chronischen Fällen kein näherer Aufschluß erwartet werden; denn sogar Eos. sind kaum vermindert, also ganz wie bei chronischer Sepsis.

Bei schwerem Allgemeinbefinden ist auch hier Leukopenie prognostisch sehr ungünstig; alsdann fehlen Eos. Der Prozentsatz der N. ist ungewöhnlich hoch. Dieses Verhalten spricht auch hier für sehr stürmische akute Affektion oder bei längerer Dauer des Leidens für schwere Erkrankung mit Knochenmarksinsuffizienz. — Entscheidend sind dann die toxischen Veränderungen an Kern und Protoplasma der N.

Abgekapselte chronische Eiterherde verändern das Blutbild gar nicht. Sie haben sich aber mehrfach als steril erwiesen, so daß das Ausbleiben einer Reaktion des Organismus erklärt ist. Auch eine starke Jodreaktion der L. kann für Eiterung diagnostisch verwertet werden.

Gräfenberg hält von diagnostisch großer Bedeutung das Erhaltensein oder die Vermehrung der Eos. bei gonorrhoischen Prozessen im Puerperium; auch Lange bezeichnet Eosinophilie bei puerperalen Affektionen als fast beweisend für *Gonorrhöe*. Bei puerperalen Affektionen dagegen vermißte er diese Zellen in allen schweren Fällen. Bei der Besserung findet er *L.*-Zunahme und relativ spät Auftreten der Eos. Eine Zunahme der Monoz. bewertet er prognostisch ungünstig.

Bei Hämatocele entstehen deutliche, mitunter erhebliche (posthäm.) Leukozytosen. In eigener Beobachtung verschwanden dabei die Eos. nicht, und waren Hb. und R. vollkommen parallel vermindert. Die Anämie kann diagnostisch wichtig sein, besonders in der Differentialdiagnose gegenüber Perityphlitis (Hößli).

Bei Stieltorsion kommen bald hohe Leukozytosen zur Beobachtung; aber die Jodreaktion fällt negativ aus. Höchstwahrscheinlich fehlen dann alle toxischen Zeichen an den L.

Über die Befunde bei *Puerperalfieber* liegen wenige Erfahrungen vor; doch dürfte die Analogie mit den schweren Formen der Perityphlitis eine sehr weitgehende sein. Mittelhochgradige Leukozytose, die anhält, wird als prognostisch gut erklärt (Dützmann), während ein Fallen der L. bei schlechten Allgemeinbefunden als infaust gilt. Die Anwesenheit auch nur weniger Eos. ist nach Potocki und Lacasse prognostisch gut. Schwere Fälle lassen alle Eos. vermissen, bieten L.-Werte über 25 000 und sehr hohe Prozentsätze, 95 und mehr, der N. Dies kann aber nach meinen Erfahrungen für recht chronisch verlaufende Fälle nicht gelten; hier trifft man Eos. trotz schwerster letaler Infektion dann und wann, hier und da einmal sogar nur wenig vermindert.

Nach Dützmann verhält sich Eklampsie in bezug auf die L.-Bewegungen genau wie Sepsis, so daß er daraus auf die infektiöse Natur der Eklampsie schließt. Dieser Schluß ist aber auch aus hämatologischen Gründen nicht gestattet, da selbst bei Sepsis nicht die Bakterien, sondern die Toxine das Blutbild erzeugen.

Literatur über Blutbefunde bei gynäkologischen Affektionen.

Albrecht, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **61**; Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1307. — Bérard et Descos, Rev. de gynécol. 1903, Nr. 1. — Birnbaum, Arch. f. Gynäkol. **74**. 1904. — Blumenthal, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **11**. — Boschensky, Gynäkol. Rundschau. — Burkard, Arch. f. Gynäkol. **80**. — Busse, Arch. f. Gynäkol. **85**; Naturf.-Vers. 1905. — Cabot, Lehrbuch. — Carmichael, Scott. med. journ. 1904. — Carton, Inaug.-Diss. Paris 1903. — Dützmann, Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, Nr. 14; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **16**. 1902; **18**. 1903. — Exchaquet, Ann. de gynaecol. 1908. — Gräfenberg, Arch. f. Gynäkol. **85**. — Himmelheber, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **28**. — Hößli, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**. 1914. — Kirchmayr, Wien. klin. Rundschau 1903, Nr. 11. — Kirstein, Arch. f. Gynäkol. **99**. — Klein, Zentralbl. f. Gynäkol. 1905, S. 969. — Kownatzki, Hegars Beitr. **10**. — Lange, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **64**. — Laubenburg, Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, Nr. 22. — Leisewitz, Zeitschr. f. Gynäkol. u. Geburtsh. **56**. — Logothetopulos, Gynäkol. Rundschau **4**. — Mouchotte, Inaug.-Diss. Paris 1903. — F. Neumann, Wien. klin. Wochenschr. 1904, S. 1113. — Nürnberger, s. S. 511. — Pankow, Arch. f. Gynäkol. **73**. 1904. — Potocki et Lacasse, Ann. de gynaecol. 1904, S. 337. — Raspini, Fol. haematol. **12**, 214. — Rochetti, Inaug.-Diss. Paris 1903. — Schäffer, Arch. f. Gynäkol. **71**. — Theod. Schmidt, Inaug.-Diss. Straßburg 1904. — Smith, Fol. haematol. **15**, 27. — Waldstein u. Fellner, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 133. — A. Weiß, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 63. — Wolff, Inaug.-Diss. Heidelberg 1906; Monatsschr. f. Geburtsh. **25**, 907. — Zangemeister, Dtsch. med. Wochenschr. 1902; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **31**.

Leberabszesse verlaufen stets mit Leukozytose, sofern sie noch nicht in ein ganz chronisches torpides Stadium eingetreten sind oder zum Versagen der Knochenmarksreaktion geführt haben. Für die Diagnose leistet die Blutuntersuchung nach dem Ausspruch zahlreicher Autoren Hervorragendes, insbesondere in frischen, erst einige Wochen dauernden Erkrankungen.

So gelang mir die Diagnose in einem Falle mit septischem Charakter und nur mäßiger Leberempfindlichkeit aus der konstant hohen Leukozytose um 22 000. Der Abszeß konnte leider nicht bei der Operation, sondern erst bei der Sektion gefunden werden. Ganz analog verhielten sich 2 weitere Beobachtungen.

In einem anderen sehr chronischen Falle betrug die Leukozytose nur 12 000. Der Prozentsatz der N. war enorm hoch; Eos. fehlten völlig. Das Allgemeinbefinden war ein desolates. Exitus nach kurzer Zeit.

Gerade in solchen Beobachtungen darf die niedrige oder selbst die fehlende Leukozytose nicht gegen Abszeß gedeutet werden, weil eben die Reaktionskraft des Organismus erloschen ist. Von besonderer diagnostischer Wichtigkeit sind alsdann das Fehlen der Eos., der hohe N.-Prozentsatz und die toxischen Veränderungen der N.

Auch bei abdominaler Fettgewebsnekrose fand ich starke Leukozytose (Inaug.-Diss. Wolpiansky, Zürich 1906), entsprechend der Eiterung. Da in diesem Falle die Leber sehr empfindlich und enorm vergrößert war und die Punktion (durch die Leber hindurch!) Eiter ergeben hatte, so wurde hier irrig Leberabszeß angenommen.

In einer anderen Beobachtung war die Leber bei einer chronischen Sepsis ebenfalls sehr stark druckempfindlich. Im Urin wurden L. in enormer Menge ausgeschieden. Gleichwohl fehlte auch hier der vermutete Abszeß, und lag lediglich Sepsis ohne Eiterung vor. Talma (Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 22) hat gleiche Beobachtungen unter dem Titel Pyurie durch Leukozytose publiziert, indem er ebenfalls keinen Eiterherd entdecken konnte. Unzweifelhaft handelt es sich in derartigen Affektionen um Sepsis als Grundkrankheit.

Literatur: Arneth, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1097. — Boinet, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1900, S. 1583 u. 5. III. 1901. — Girard, Sabrazès, Léger, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 11. VI. 1905. — Khouri, Cpt. rend. de la soc. de biol. 14. X. 1905. — Küttner, Zentralbl. f. Chirurg. 1902, Nr. 26. — Kramm, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **64**. — Legrand et Axisa, Fol. haematol. **3**, 606. — Mannaberg, Wien. med. Wochenschr. 1902, Nr. 13. — Marcano, Arch. de méd. expérim. 1909. — Maurel, Cpt. rend. de la soc. de biol. 2. III. 1901. — Mosse et Sardat, Cpt. rend. de la soc. de biol. 21. XII. 1901. — Perthes, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **63**. — Perutz, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 65. — Rogers, Brit. med. assoc. 1902; Brit. med. journ. 11. XI. 1905. — Rispal, Cpt. rend. de la soc. de biol. 9. V. 1901. — Schlayer, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1371 (11 Fälle, L. 18—62 000). — Schnitzler, Wien. med. Presse 1901, Nr. 6; Wien. klin. Rundschau 1902, Nr. 10. — Strauß, Charité-Ann. **28**.

Eiterige Meningitis und Genickstarre.

Bei den eitrigen Entzündungen der Hirnhäute wird starke neutrophile Leukozytose, Verminderung der Eos., dagegen Zunahme der Blutplättchen und des Fibrins gefunden.

In eingehenden Untersuchungen aus der Sahlischen Klinik weist Rusca nach, daß stets neutrophile Leukozytose (Maximum 35 000) bei allen Fällen vorhanden ist, und daß die Anwesenheit der Eos. günstiger, ihr Fehlen ungünstiger zu beurteilen ist. Eine postinfektiöse Lymphozytose und Eosinophilie zeigen die geheilten Fälle. Sehr ähnlich sind die Befunde von Heß (L. zwischen 22 000 und 48 000, N. bis 80—92%).

Cabot (36 Fälle) verzeichnet bei Genickstarre Werte bis 51 000, zumeist aber nur 20 000; indessen bietet der Verlauf große Schwankungen.

In analoger Weise berichten in der Literatur zahlreiche unten zitierte Forscher von ausgesprochener Leukozytose.

Diagnostisch ist die Leukozytose mit gleichzeitiger Fibrinvermehrung von Wichtigkeit, indem tuberkulöse Meningitiden, selbst wenn sie zu ansehnlicher Zunahme der L. geführt haben, ein auffallend spärliches Fibrinnetz zeigen. So konnte ich bei einem isolierten und klinisch wenig ausgeprägten Fall von Genickstarre, im Gegensatz zu anderen Ärzten, die tuberkulöse Affektion ausschließen und die eiterige erkennen.

In einer anderen Beobachtung von klinisch mildem Charakter fanden sich 29 400 L., aber keine Fibrinvermehrung. Hier entschied die starke Leukozytose richtig für Meningokokkenaffektion.

Bei intermediären Besserungen sahen Türk, Schindler, Heß, Rusca neben Vermehrung der L. eine Zunahme der Eos., die zuvor sehr spärlich gewesen waren oder gefehlt hatten. Prognostisch konnte gleichwohl daraus nichts Bindendes geschlossen werden, indem doch tödliche Rezidive auftraten. Relativ aber zeugt Lymphozytose für Abklingen der Entzündung.

Differentialdiagnostisch wichtig zu wissen ist die Erfahrung, daß bei Heine-Medinscher Krankheit (Poliomyelitis) Leukopenie besteht.

Literatur: Altmann, Med. Klin. 1905, Nr. 25. — Cabot, Halla, Jaksch, Jez, Limbeck, Pée, Rieder, Sadler, Schindler, Türk s. S. 258, 490, 491, 498. — Heß, Americ. journ. of dis. of childr. **7**. 1914. — Koplik, Med. news 1904. — Lenhartz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **84**. — Meyer-Estorf, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44 (starke Vakuolenbildung). — Naegeli, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4. — Presser, Prag. med. Wochenschr. 1892, Nr. 41. — Rohde, Münch. med. Wochenschr. 1903 u. 1907. — Rusca, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**. 1911; Inaug.-Diss. Bern 1910. — Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1730. — Spill, Inaug.-Diss. Breslau 1903. — Zand, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**. 1908.

Tuberkulose.

Über Blutveränderungen bei Tuberkulose liegen zahlreiche Mitteilungen vor, die wegen des verschiedenen Verlaufes und der vielen Komplikationen der Krankheit stark auseinandergehen.

A. Lungentuberkulose ohne Komplikationen.

I. Bei den initialen Spitzen- und Oberlappentuberkulosen sind Blutveränderungen geringfügig oder fehlend. Häufig liegt ausgesprochene Blässe vor, so daß vielfach irrig Chlorose diagnostiziert wird, während die genauere Untersuchung normale oder fast normale Hb.- und R.-Werte ergibt (Scheinanämie); gelegentlich ist aber auch das Hb. deutlich reduziert (wirkliche Anämie), vielleicht aber aus anderen Gründen. Die Leukozyten bleiben fast normal an Zahl; ausnahmsweise besteht schon jetzt Leukozytose (Grawitz, Strauer, Strauß, Rohnstein, Swan und Carpi).

Meines Erachtens ist aber der Beweis dafür, daß es sich hier trotz der Leukozytose um reine Tuberkulosen handelt, weder erbracht, noch leicht zu führen; ebenso äußert sich Schenitzky.

Die L. zeigen oft normale Verteilung, seltener Zunahme der N., häufig bei milden chronischen oder initialen Fällen Lymphozytose.

II. Vorgeschrittene Tuberkulosen, mit Kavernen, aber ohne andere Komplikationen und ohne höhere Fieber ergeben meist ungefähr normale R.-Werte (Dupérié, Swan, Limbeck, Strauer, Grawitz, Carpi usw.), gelegentlich aber auch mäßige Anämie und vereinzelt Polyglobulie (Mircoli, Terchetti, eigene Beobachtung).

Die Hb.-Werte sind zumeist erniedrigt, seltener ganz normal. Bei den Polyglobulien ist der F.-I. merklich unter 1,0.

Neben normalen Werten der L. sind Leukozytosen nicht selten und werden als Zeichen von Mischinfektion angesehen.

III. Schwere fieberhafte Lungentuberkulosen zeigen öfters Abnahme der R. und noch mehr des Hb. In der Regel besteht neutrophile Leukozytose, starke Verminderung der Eos. und *L*. Nicht selten ist aber die Zahl der Eos. auch ganz normal, und ich pflege *bei länger dauerndem hohen Fieber, zunächst unklarer Genese, bei Normalwerten der L. und der Eos. zuerst an versteckte Tuberkulose zu denken*, eine Annahme, die sich sehr oft als richtig erwiesen hat, und die auch Galambos als richtig befunden hat.

Reich gibt an, daß Tuberkulose an sich keine Jodreaktion erzeuge; erst die Mischinfektion. Er sieht daher einen „vorzüglichen" diagnostischen Anhaltspunkt für Tuberkulose darin, wenn vorhandene Fieber weder Leukozytose noch Jodreaktion verursachen.

In neuester Zeit hat Romberg großen Wert auf die L.-Befunde für die Beurteilung der Schwere des Leidens und der Progression gelegt. Normale Werte erweisen sich als prognostisch günstig, N. über 75% als ungünstig, Lymphozytose und hohe Eos.-Zahlen als besonders gut. Die Beeinflussung des Blutbildes unter Tuberkulin erscheint ebenfalls besonders wertvolle Anhaltspunkte zu geben.

B. Komplikationen erzeugen erhebliche Änderungen. Am deutlichsten ist der Einfluß der Darmtuberkulose mit starken Durchfällen. Dabei entstehen bedeutende Anämien, bis gegen 1,0 R. und 20 Hb. Limbeck verzeichnet R. 1,4, Hb. 25%.

Führt das Leiden zu *Dyspnöe*, so ist der Anstieg der R.- und Hb.-Zahlen auf normale oder sogar abnorm hohe Werte unverkennbar.

Mein Patient mit Polyglobulie hatte erhebliche Dyspnöe, kein Fieber, bei der Sektion keine käsigen Herde, sondern rein indurative Tuberkulose.

Ob wirklich Eindickung des Blutes durch Wasserverluste bei Tuberkulose vorkommt, ist nicht sichergestellt; jedenfalls sind gerade die Fälle mit Diarrhöen durch sehr tiefe R.-Zahlen charakterisiert, ein Moment, das stark gegen die Eindickungstheorie spricht.

Käsige Pneumonie führte in eigenen Beobachtungen und in Fällen der Literatur zu deutlicher neutrophiler Leukozytose.

Blutverluste erzeugen Anämie und posthäm. Leukozytose.

Prognose: Auf Besserungen weisen hin die Abnahme der N. nach früherer Leukozytose, die Zunahme der Eos., besonders aber hohe $\mathcal{L}$.-Werte, wie jetzt von vielen Autoren übereinstimmend verzeichnet wird, und zwar für alle Formen der Tuberkulose.

Von besonderer Bedeutung ist, wie die Untersuchungen von Alder ergeben haben, die Untersuchung des Serums auf den Globulinwert. Höhere Werte ergeben ungünstige Prognose.

Tuberkulininjektionen. Von Kühnau und Weiß, Grawitz, Rieder, Botkin, Zappert, Bischoff, Fauconnet ist eine Leukozytose beobachtet worden. Nach den sorgfältigen Erhebungen von Fauconnet handelt es sich dabei um eine Zunahme von ca. 3000 N., die jedoch nicht konstant ist (Schenitzky) und natürlich stark von der Dosis und den allergischen Phänomenen abhängt. Nach Sahli ist die Leukozytose nach Tuberkulin das feinste Reagens, viel feiner als die übrigen klinischen Reaktionen, und auch vorhanden beim Fehlen fieberhafter Reaktion.

Dagegen bestreitet Fauconnet eine von früheren Autoren, besonders Botkin, Grawitz, Bischoff angegebene $\mathcal{L}$.-Vermehrung, indem weder in loco noch im Blute eine derartige Erscheinung vorkomme, im Gegenteil sogar Verminderung sich bemerkbar mache. Tatsächlich sind auch die Versuche von Grawitz und Bischoff nicht einwandfrei; jedenfalls aber in ihrer Gültigkeit durch die neueren von Fauconnet widerlegt. Schenitzky fand auch über die $\mathcal{L}$. wechselnde Werte (Ursachen wie oben geschildert).

Auch die von Grawitz behauptete Eosinophilie nach Tuberkulin konnte Fauconnet nicht bestätigen. Die Höhe dieser Eosinophilie ist übrigens bei dem Grawitzschen Versuche so ungeheuer, daß entweder ein Fehler vorliegt oder, wie Fauconnet schreibt der Patient ein Asthmatiker gewesen ist.

Als Zeichen eines günstigen Einflusses einer Tuberkulinkur und als anaphylaktisches Phänomen deutet Brösamlen und Luithlen die einige Stunden nach der Injektion auftretende Vermehrung der Eos. Die Konstanz dieses Befundes wird aber von Schenitzky bestritten. Eosinophilie bei positiver Tuberkulinprobe im Gegensatz zu negativer hat auch Swan angegeben.

Lymphknotentuberkulose. Bei den abszedierenden Formen trifft man leichte Leukozytosen. Bei ausgedehnten mediastinalen oder retroperitonealen Lymphknotentuberkulosen konnte ich vielfach sehr starke einseitige Verminderung der $\mathcal{L}$. (s. S. 139) feststellen, so daß gerade dieses Ausfallssymptom diagnostisch von erheblichem Wert gewesen ist (s. Medwedewa mit Fällen meiner Beobachtung); dasselbe berichtet Reinbach. Becker, Peters durchweg $\mathcal{L}$. vermindert); Schulz verzeichnen dagegen bei Skrofulose eine $\mathcal{L}$.-Zunahme, und diese Zunahme charakterisiert prognostisch günstige Fälle. Auch ich habe mich oft davon überzeugt.

Auffallend war besonders die außerordentlich lange Dauer (Monate und Jahre!) dieser $\mathcal{L}$.-Abnahme bei schwereren Fällen, so daß kompensatorische Prozesse zur Zeit der Krankheit nicht eingetreten sind, selbst dann nicht, als die Fieber längst vorüber waren und die Patienten in blühendem Gesundheitszustand sich befanden.

Ab und zu trifft man, zuweilen als einzige Abnormität bei tuberkulösen Lymphknoten, eine Monoz.-Vermehrung (Heß, eigene Beobachtung, Peters).

Eine Sonderstellung nimmt die unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Form der Tuberkulose ein (s. S. 458).

Addisonsche Krankheit. In manchen Fällen ist Anämie, mitunter hohen Grades, beobachtet worden; aber Nothnagel, Neusser, Colat, Tschirkoff

vermißten jede Abnahme des Hb. und der R. (ebenso eigene Beobachtungen). Acunna zitiert eine Erkrankung mit Polyglobulie, ebenso Rombach (R. 7,5 bis 8 Millionen).

Auch die Befunde an den L. sind nicht einheitlich. Wiederholt wird Erhöhung der $\mathcal{L}$. angegeben. In 2 eigenen Beobachtungen fehlte auch diese Erscheinung, und waren Eos. selbst kurz vor dem Tode in ganz normaler Zahl vorhanden. Müller (Inaug.-Diss. Zürich 1902) verzeichnet bald Anämie, bald normale oder selbst erhöhte R.-Zahlen. Eine Zusammenstellung der bisherigen Befunde gibt die Monographie von Bittorf (Jena 1908).

Tuberkulöse Pleuritis verläuft ohne oder mit nur geringer Leukozytose (Cabot, Moutier, Rohde, Sagianz, Morse, eigene Beobachtungen usw.). Von einer Vermehrung der $\mathcal{L}$. im Blute ist dabei in frühen Stadien gar nichts zu bemerken, so daß die Lymphozytose des Exsudates wohl sicher eine lokale Erscheinung darstellt (s. S. 242).

Tuberkulöse Peritonitis verhält sich gleich wie Pleuritis. Cabot verzeichnet unter 26 Fällen zumeist Normalwerte, 7 mal subnormale.

Tuberkulöse Meningitis. Viele Autoren (Hayem, Limbeck, Türk, Monti und Berggrün, Zand, G. Pick, Rieder usw.) konnten nur normale Werte der L. feststellen; indessen kommen doch auch Leukozytosen vor, offenbar besonders bei kleinen Kindern (Morgan).

Türk verzeichnet 17—18 000 und 20 800, Rieder einmal 14 000 und ein andermal 23 000, Oelsnitz sogar 46 000; Cabot berichtet 5 mal unter 7 Fällen von ansehnlicher Vermehrung, ebenso Osler und Ziemke. Auch ich habe mehrfach mittelhochgradige Zunahmen getroffen. Immer handelt es sich um N.-Vermehrung. Eos. sind nahezu stets in geringen Prozentsätzen vorhanden.

Mit dem Fortschreiten des Leidens pflegt die Leukozytose anzusteigen unter Erhöhung der N.-Werte und Abnahme der Eos. und $\mathcal{L}$.

Von besonderem Interesse ist die zuerst von Hayem hervorgehobene Tatsache, daß das Fibrin spärlich und keineswegs vermehrt ist, im Gegensatz zu eitrigen Meningitiden. Selbst bei ansehnlicher Leukozytose ist das Fehlen der Fibrinvermehrung ausgesprochen (Türk, eigene Beobachtungen). Es liegt darin ein differentialdiagnostisches Moment, das ich in einer Reihe von Fällen mit bestem Erfolg verwendet habe.

Miliartuberkulose zeigt ungefähr normale oder leicht verminderte, selten erhöhte (Matthes) L.-Zahl. Bedeutende Leukopenie ist bereits vielfach konstatiert worden (Arneth, Decastello, Galambos, Wack, Aronsohn, Rieder, Warthin, Cabot [17 Fälle], Oelsnitz), so daß in der Abnahme der L. allein, bei der Differentialdiagnose zwischen Typhus und Miliartuberkulose, keineswegs ein Argument für Typhus gesehen werden darf.

Eos. trifft Dunger in sehr wechselnder Zahl. In eigenen Beobachtungen waren sie gewöhnlich vorhanden, meist aber sehr vermindert. Die $\mathcal{L}$. sind nach Wack im Spätstadium stets vermindert, so daß ausgesprochene Lymphozytose entscheidend gegen Miliartuberkulose spreche. Diese Angabe kann ich bestätigen; aber bei Typhus kennen wir ja den $\mathcal{L}$.-Sturz auch, allerdings nur in besonderen Stadien. Bei genauer Kenntnis der Anamnese und richtiger klinischer Würdigung kann der Blutbefund aber doch wichtige Befunde geben.

Knochentuberkulose. Wenn es sich um größere, aktiv fortschreitende, Eiterungen handelt, so konnten mehrfach hohe L.-Werte festgestellt werden. Indessen schließt eine normale Zahl in keiner Weise einen chronischen Abszeß aus, wie dies ja nach den früher (S. 516 ff.) entwickelten biologischen Gesichtspunkten zu erwarten steht.

Literatur über Blutbefunde bei Tuberkulose.

Acunna, Fol. haematol. 3, 101. — Alder, Zeitschr. f. Tuberkul. 31. — Appelbaum, Berl. klin. Wochenschr. 1902. — Arneth, Die Lungenschwindsucht. Leipzig 1905; Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 12. — Aronheim, Inaug.-Diss. Straßburg 1906. — Askanazy, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 69, 563. 1921 (Miliartuberkulose unter Bantiähnlichem Bilde). — Barbazzi, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1887, Nr. 35. — Becker, Med. Klin. 1907, Nr. 37. — Bezançon, Arch. de méd. expérim. 1910; Congr. franç. Lille 1909. — Bischoff, Inaug.-Diss. Berlin 1891. — Bittorf, S. 524. — Bizzoli, Gazz. d. osp. e d. clin. 1905, Nr. 67. — Black, Brit. med. journ. 1913. — Blumenfeldt, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 20. — Botkin, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 321. — Brösamlen, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 16; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 115, 146. 1914; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 20. — Cabot, Lehrbuch. — Carpi, Med. Klin. 1907, Nr. 22. — Catoir, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 663. — Charlier, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 14, 318. 1912. — Colat, Inaug.-Diss. Bordeaux 1905. — Da Costa, Lehrbuch. — Craig, Americ. journ. 1905, September. — Curl, Lancet 1905. — Decastello, Wien. med. Wochenschr. 1914, S. 669. — Dehio, Peterb. med. Wochenschr. 1891, Nr. 1. — Dolde, Miliartuberkulose. Inaug.-Diss. Straßburg 1918. — Dunger, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 37. — Duperié, Arch. des malag. de cœur 1911; Inaug.-Diss. Bordeaux 1910. — Engelsmann, Fol. haematol. A. 19, 335 (Addison). — Etienne, Cpt. rend. de la soc. de biol. 3. IV. 1909. — Ewing, Lehrbuch. — Fauconnet, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 82, 167 u. 600. 1904. — Fenoglio, Österr. med. Jahrb. 1882, S. 635. — Franke, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 11 (Tuberkulin bei Tieren). — Gärtner u. Römer, Wien. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 2. — Ghiotti, Fol. haematol. 5, 463 (Addison). — Gloël, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 45, 404. 1920. — Grawitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 51; Zeitschr. f. klin. Med. 21; Lehrbuch. — Grote, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1614 (Addison; Eosinophilie und Leukopenie). — Guezda, Inaug.-Diss. Berlin 1886. — Hamel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 71. 1901 (Addison). — Hayem, Lehrbuch. — Heß, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 44 (Lymphdrüsentuberkulose). — Hanna Hirschfeld, Monatsschr. f. Kinderheilk. 10, 38. 1911 (kindliche Tuberkulose). — Hoke, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 22 (Tuberkulin). — Hultgen, Fol. haematol. 13, 51. — Jakobäus, Zeitschr. f. klin. Med. 63. — Kjer, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1, Suppl.-Bd. — Kirkowic, Fol. haematol. 9, 38 (Leukopenie bei sehr ausgedehnter Tuberkulose). — Kleemann, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 49, 138. 1921. — Koplik, Med. news 1904. — Köster, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 160, 352. 1920. — Kühnau u. Weiß, Zeitschr. f. klin. Med. 32. 1897. — Laache, Lehrbuch. — Laker, Wien. klin. Wochenschr. 1886. — Leone, K.-Zentralbl. 15, 130 (Arnethsches Bild). — Limbeck, Lehrbuch. — Luithlen, S. 159. — Malassez, Progr. méd. 1874, S. 38. — Matthes, Med. Klin. 1912, S. 1769. — Medwedewa, Inaug.-Diss. Zürich 1907. — Mendel u. Selig, Prag. med. Wochenschr. 1907, Nr. 41. — Meyer-Bisch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 134, 185. 1920 (Tuberkulin: Blutkonzentration). — Mircoli, Gazz. d. osp. e d. clin. 1904. — Morgan, Americ. journ. of dis. of childr. 11. 1916. — Osw. Moritz, Petersb. med. Zeitschr. 1914 Nr. 3 (Drüsentuberkulose). — Morse, Americ. journ. 1900. — Moutier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1 XII. 1906. — Neubert, Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — Neumann, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 14. — Neußer, in Nothnagels Samml. 1892. — Nothnagel, Zeitschr. f. klin. Med. 9. 1885 u. 1890; Allg. Wien. med. Zeitschr. 1890. — Oelsnitz, Inaug.-Diss. Paris 1903. — Oppenheimer, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 42—44. — Pavillard, Inaug.-Diss. Paris 1900. — Peters, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 117, 229. 1919 (Drüsentuberkulose). — G. Pick, Prag. med. Wochenschr. 1890, Nr. 24. — Raventos, Fol. haematol. 14, 41. — Rayevsky, New York med. journ. 1913, S. 813. — Rebaudi e Alfonso, Gazz. d. osp. e d. clin. 1904. — Reich, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 42. 1904. — Reiche, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 32, 239. 1915. — Reichmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 126; Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1018 (Tuberkulin). — Reinert, S. 258. — Riedel, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 158, 312. 1920 (chirurgische Tuberkulose). — Rieder, S. 258. — Ringer, Americ. journ. 144, 561. 1912. — Rohde, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1987. — Romanelli, Gazz. d. osp. e d. clin. 1907, Nr. 6. — Rombach, Fol. haematol. 6, 308. — Romberg, Zeitschr. f. Tuberkul. 34, 191. 1921. — Rontabont, Inaug.-Diss. Lyon 1912. — Rubino, Fol. haematol. 9, 39. — Sagianz, Zentralbl. f. inn. Med. 1904, Nr. 1; Inaug.-Diss. Jena 1904. — Sahli, Tuberkulinbehandlung. 5. Aufl. Basel. — Schenitzky, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 19. 1917. — Scholz, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. Orig. 65, 189. 1912 (Tuberkulin). — Schulz, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 21. 1911 (Tuberkulin). — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. klin. Med. 40. 1900. — Schwermann, Zeitschr. f. Tuberkul. 22. — Simon, Intern. Tuberkul.-Kongr. 1905. — Simon et Spillmann, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1906, S. 227. — Solis-Cohen, New York med. journ. 1912, S. 53. — Spiethof, Hauttuberkulose. Arch.

f. Dermatol. **132**, 259. 1921. — Steffen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**, 355 (Lungentuberkulose; Lit.!). — Stein u. Erbmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **56**. — Stevens, Med. rec. 26. VII. 1902. — Strauer, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. — Strauß u. Rohnstein, S. 295. — Swan, Journ. of the Americ. med. assoc. 12. III. 1904; Fol. haematol. **16**, 74. — Tarchetti, Gazz. d. osp. e d. clin. 1904, Nr. 165. — Therasse, Scalpel 1921, S. 361 (Jodeinfluß). — Tschirkoff, Zeitschr. f. klin. Med. **19**, 1891 (Addison). — Turban, Zeitschr. f. Tuberkul. **26**. 1916. — Türk, S. 491. — Ullom a. Craig, Americ. journ. 1905, September. — Wack, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **115**, 596. 1914 (Miliartuberkulose). — Warthin, Med. news 1895, S. 89. — Webb, Bull. of Johns Hopkins hosp. **23**, 231. 1912; Arch. of internal med. **14**. 1914. — Weil, Zeitschr. f. Tuberkul. **29**. — P. Weill, Zeitschr. f. Tuberkul. **30**. — Weiß, Wien. med. Wochenschr. 1914, S. 146. — Weisz, Med. Klin. 1912, S. 2095. — Wright a. King, Journ. of the Americ. med. assoc. 1911. — Zand, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**. — Zappert, S. 498. — Zeeb, Inaug.-Diss. Tübingen 1915. — Ziemke, Dtsch. med. Wochenschr. 1897.

Lepra. Hb.- und R.-Werte werden gewöhnlich als normal bezeichnet, ebenso die Gesamtzahl der L. Dagegen erwähnen mehrere Autoren bei Lepra tuberosa Eosinophilie, so Mitsuda, einmal bis 64%, Alezais, Sabrazès, während André und Léger und Cabral de Lima keine erhebliche Zunahme der Eos. entdecken konnten.

In den Pemphigusblasen wies Migliorini 40% Eos. nach; auch Moreira erwähnt hohe Werte. Bei Lepra nervosa dagegen ist nach Cabral de Lima und Moreira keine Eosinophilie vorhanden.

Im allgemeinen wird das Fehlen besonderer Blutbefunde bei Lepra betont.

Alezais, Fol. haematol. **3**, 629, Ref. — André et Léger, ibid. **9**, 151. — Cabral de Lima, ibid. **3**, 629. — Lagane, ibid. **16**, 69. — Migliorini, ibid. **3**, 629. — Mitsuda, ibid. **1**, 502. — Moreira, ibid. **2**, 346. — Ringault, Cpt. rend. de la soc. de biol. **73**, 586. 1912. — Schilling, in Mense.

Syphilis[1]).

Schon den älteren Untersuchern ist das Vorkommen starker Anämien bei Syphilis aufgefallen, und Ricord sprach direkt von syphilitischer Chlorose. Meist bleiben aber die R.- und Hb.-Werte normal und Anämien sind selten.

Im 1. Stadium fehlt jede Anämie in der großen Mehrzahl der Fälle. Einzelne Autoren wie Bayet, Stonkowenkoff, Dominici, Neumann und Konried berichten zwar schon zu dieser Zeit über Verminderungen; doch sind dieselben geringfügig und könnten auch schon vor der Infektion bestanden haben. Justus sah kurz vor der Sekundärperiode eine Hb.-Abnahme.

Dagegen wird im 2. Stadium eine mäßige Anämie öfters beobachtet, besonders Hb.-Abnahme auf ca. 70%. Bei schweren Infektionen und ungünstigen äußeren Verhältnissen können starke Anämien (Hb. 50—30%) auftreten.

Im 3. Stadium ist eine mäßige Anämie nicht selten. Schwere Formen der Blutarmut dürften zumeist auf besondere Komplikationen zurückzuführen sein. Wenn Quecksilber schlecht vertragen wird, so führt es in kurzer Zeit zu schwerer Anämie.

Die morphologischen Veränderungen an den R. sind nur wenig studiert. Grawitz und Hamel vermißten basophile Körnelung; ich habe sie jedoch im 3. Stadium gefunden, einmal sogar sehr reichlich ohne ersichtlichen anderen Grund, bei 100% Hb.

Das Vorkommen zahlreicher Monoz. wird oft (Rille, Hauck, Bose, Sabrazès, Mathis usw.) erwähnt und offenbar auch ohne Leukozytose. So erwähnt Hauck als einzige Abweichung den Mittelwert von 14,1% Monoz. bei fehlender Leukozytose.

Eigene Beobachtung: 25jähriger kräftiger Mann. Lues II. Allgemein Lymphadenitis. Hb. 90%, R. 4,5, L. 8400, N. 4150, Eos. 460, $\mathfrak{L}$. 2330, Monoz. 1510!

Einzelne Autoren verzeichnen auch Erhöhungen der $\mathfrak{L}$. (Becker, Grawitz, Bieganski, Rille); doch fehlt dieser Befund offenbar in den akuteren Stadien und zeigt sich erst bei der Besserung als postinfektiöse Lymphozytose.

Die Zahl der Eos. ist gewöhnlich leicht erhöht. Rille bringt die Größe der Zunahme in Beziehung zu der Stärke der Hautaffektionen. Auch die Mastzellen sind meist etwas

[1]) Alle Angaben stammen aus früherer Zeit und sind sicher vielfach mit Fehlern belastet. Eine kritische Neubearbeitung erscheint dringend nötig.

vermehrt. Myelozyten werden bei stärkerer Leukozytose öfters beobachtet; Bezançon und Labbé geben 1—2% an; dabei auch einige kernhaltige Erythrozyten.

Loeper sagt, daß akute Verschlimmerungen zu Vermehrung der N. führen, während in der Zeit der Besserung die Lymphozytose und Eosinophilie deutlich wird.

Die hereditäre Syphilis der Säuglinge und kleinen Kinder führt zu schwersten Störungen der Blutbildung, entsprechend der starken Reaktion der blutbildenden Organe in früher Jugend. Oft entsteht das Bild der Anaemia pseudoleukaemica infantum. In anderen Fällen wird dieses Bild nur annähernd erreicht; aber kernhaltige rote Blutkörperchen, schwere Anämie, starke Leukozytose bekunden dennoch die hochgradige Alteration der Blutbildung. Stuhl und Schridde u. a. fanden bei syphilitischen Neugeborenen so hohe ℒ.-Werte, daß an kongenitale lymphatische Leukämie gedacht wurde (s. S. 131).

Beziehungen zwischen Lues und perniziöser Anämie siehe S. 301.

Justus hat bekanntgegeben, daß auf eine Quecksilbereinreibung oder Injektion in den ersten 24 Stunden bei unbehandelten Fällen eine deutliche, vorübergehende Hb.-Abnahme beobachtet werde (5—10—20%). Es sollten unter dem Einfluß der Syphilis die R. durch Quecksilber sehr leicht zerstörbar sein, so daß der Untersuchung direkt diagnostische Bedeutung zukäme. Die Nachprüfungen sind nicht bestätigend ausgefallen. Entweder wurde die Reaktion in einem hohen Prozentsatz der Fälle vermißt, oder auch bei anderen Affektionen getroffen (Oppenheim und Löwenbach, Feuerstein, Pollio e Fontana, Cabot and Mertius, Brown and Dale, Da Costa, Jones).

Justus berichtete später nur noch über 70—80% positiver Resultate bei der Untersuchung auf Einreibung von 3 g Hydrarg. cin., wenn die Probe nach 10—12 Stunden angestellt wird.

Leukozytenzahl: Im 1. Stadium besteht keine oder geringgradige Leukozytose. Nach Sabrazès und Mathis findet sich im Mittel ein Wert von 9000; Loeper berichtet in 6 Fällen von 13—15000.

Im 2. Stadium kommen immer noch normale Werte vor (Bezançon et Labbé, eigene Beobachtungen); häufiger sind jetzt mäßige Leukozytosen, besonders zwischen 12000 und 15000 (Sabrazès und Mathis, eigene Beobachtungen); höhere Werte bis 24000 sind ungewöhnlich (Sabrazès), 50000 (Dominici) jedenfalls eine seltene Ausnahme. Hauck verzeichnet zumeist 6—9000, also normale Zahlen.

Für das 3. Stadium geben Sabrazès und Mathis 9—13000 als Mittelwerte an. Auch etwas höhere Zahlen sind beobachtet, indessen ebenso auch Normalwerte.

Leukozytenarten: 1. Stadium: Sabrazès und Mathis geben normale Verhältnisse oder leichte Mononukleose an; Loeper fand konstant ℒ.-Vermehrung.

2. Stadium: Neutrophile Leukozytose und ansehnliche Zunahme der Monoz. in den Fällen mit Leukozytose.

Beispiel: 2. Stadium. Allgemeine Lymphadenitis. Kräftiger 27jähriger Mann. L. 15200, N. 11170, Eos. 380, ℒ. 1370, Monoz. 2280!

Nach Injektionen von Arsenobenzol sieht man sehr bedeutende neutrophile Leukozytosen, ohne Verschwinden der Eosinophilen.

Literatur über Blutbefunde bei Syphilis.

Anz, Ref. in Virchow u. Hirsch, Jahresber **2**, 537. 1892. — Bayet, Journ. méd. de Bruxelles 1901. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 35 u. 36. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bieganski, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1892, S. 43. — Bose, Cpt. rend. de la soc. et de biol. 1903. — Brown a. Dale, Cincinnati Lancet clinic. 1900. — Cabot a. Mertius, Boston med. a. surg. journ. 1899, S. 313. — Dehio, Petersb. med. Wochenschr. 1891, Nr. 1. — Dominici, Presse méd. 1898, S. 468. — Feuerstein, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**. 1903. — Gaillard, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1885, Nr. 74. — Gräber, Hämatologische Studien. Leipzig 1888. — Graßmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**. 1901. — Hamel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. 1900. — Hauck, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **78**. 1906. — Hazan, Journ. of cut. dis. **31**. 1913. — Jawein, Inaug.-Diss. Petersburg 1896. — Jolles u. Oppenheim, Zeitschr. f. Heilk. **24**. 1903. — Jones, New York med. journ. 1900, S. 513. — Justus, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140** u. **148**; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **75**. 1903. — Keyes, Americ. journ.

1876, S. 17. — Laache, Die Anämie, Christiania 1893. — Lezius, Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — Loeper, Arch. of parasitol. 1903, S. 521. — Löwenbach u. Oppenheim, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **75**. 1903. — Malassez, Arch. de physiol. norm. et de pathol. 1886. — Mathis, Inaug.-Diss. Bordeaux 1901. — Minet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1910, S. 533. — Mironescu, Inaug.-Diss. Jassy 1912; Fol. haematol. **12**, 196. — Monod, Inaug.-Diss. Paris 1900. — Neumann u. Konried, Wien. klin. Wochenschr. 1893, S. 341. — Oppenheim u. Löwenbach, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **71**. 1902. — Paulin, Inaug.-Diss. München 1903. — Pollio e Fontana, Gazz. d. osp. e d. clin. 1905. — Reinert, S. 258. — Reiß, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1895. — Rille, Wien. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 9. — Sabrazès, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 1911. — Sabrazès et Mathis, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1902. — Samberger, Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 43; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**. 1903. — Schlag, Inaug.-Diss. Jena 1921. — Schulgowski, Petersb. med. Wochenschr. 1897, S. 231. — Seleneff u. Stonkowenkoff, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1892. — Trimbach, Inaug.-Diss. Straßburg 1905. — Wilbuscewicz, Arch. de physiol. norm. et de pathol. 1874; Inaug.-Diss. Paris 1893. — Wolter, Inaug.-Diss. Göttingen 1906.

Pertussis.

Eine Leukozytose kann fehlen (Bezançon et Labbé) oder recht ansehnlich vorhanden sein, besonders bei kleinen Kindern (15—51 000, im Mittel 28 000 nach Meunier und Carrière; Reiche bei Kombination mit Grippe 172 000). Die Vermehrung der L. beginnt im katarrhalischen Stadium und erreicht ihr Maximum in der konvulsiven Periode. Die Zunahme betrifft die N. nach Carrière. Meunier dagegen verzeichnet eine abnorm hohe Zahl von 𝓛. Bezançon und Labbé machen dieselbe Angabe, ebenso Ashby und Crombie, der in allen Stadien Lymphozytose von ca. 60% bei etwa 24—14 000 L. angibt.

Auch ich sah starke Lymphozytose, z. B. 1 jähriges Kind 3. Woche 37 600 L., N. $15^1/_2$, Eos. 3, Ma. $^1/_2$, Monoz. 4, 𝓛. 76! Plasmazellen 1%; in kat. Stadium aber auch neutrophile Leukozytose, so bei einem 4 jährigen Kinde 14 300 L., 70 N., $2^1/_4$ Eos., $2^2/_3$ Monoz., $24^1/_2$ 𝓛.

Bei einer leichten Pertussispneumonie eines Knaben traf ich 15 000 L., vorwiegend N. Der absolute Wert der 𝓛. war dem Alter entsprechend normal. Eos. fehlten nicht.

Die hohe 𝓛.-Zahl im konvulsiven Stadium könnte außer dem Mitwirken einer „myogenen" Leukozytose sehr wohl davon herkommen, daß zu dieser Zeit der Körper die Infektion bereits überwunden hat (postinfektiöse Lymphozytose). Diese meine Annahme ist inzwischen öfters vertreten worden. Heß und Reiche verzeichnen extrem hohe 𝓛.-Zahlen bei Konvulsionen.

Nach Untersuchungen von Churchill besteht Lymphozytose in $^9/_{10}$ der Fälle, wenigstens zu irgendeiner Zeit. Barach verzeichnet zuerst Leukozytose mit Zunahme aller Zellen, dann Lymphozytose, zuletzt Vermehrung der Mastzellen, einige Myelozyten und Eosinophilie.

Literatur: Ashby, Brit. med. journ. 1910, S. 1105. — Barach, Arch. of internal med. 1908. — Bezançon, Lehrbuch. — Carrière, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1902. — Churchill, Journ. of the Americ. med. assoc. 1906, S. 1506. — Crombie, Edinburgh med. journ. 1908. — Duburquois, Inaug.-Diss. Bordeaux 1905. — Heß, Zeitschr. f. Kinderheilk. **27**, 117. 1920. — Meunier, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1908, S. 103; Arch. de méd. des enfants 1898, April. — Reiche, s. S. 511. — Rousseau, Méd. de infant. 1912, S. 54. — Schneider, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 303. — Zambelli, Fol. haematol. **14**, 51.

Malaria.

Diese Krankheit bietet für die Blutuntersuchungen besonderes Interesse, da die Parasiten die *roten Blutkörperchen* befallen und in Milz und Knochenmark sich einnisten[1]). Die Entstehung einer Anämie ist daher leicht verständlich

[1]) Angesichts der vorzüglichen Abbildungen über die Malariaplasmodien in vielen Lehrbüchern, z. B. Sahli, verzichte ich auf eine Besprechung der Parasiten selbst, da eine solche ja doch ins Gebiet der allgemeinen und speziellen Pathologie gehört.

als direkte R.-Zerstörung und als schwere Intoxikation der Erythropoese und Schädigung des Knochenmarkes. Hb.-Derivate fehlen im Serum nach den Anfällen (Butterfield).

Nur in wenigen Fällen bleibt eine Anämie aus. In der Regel führt schon der erste Anfall zu deutlicher Verschlechterung des Blutes, und gewöhnlich resultiert mittelhochgradige Anämie nach einer Reihe von Anfällen. Nicht selten entwickelt sich hochgradige Blutarmut, und zwar schon nach ziemlich kurzer Zeit, z. B. nach 8—10 Wochen.

So sahen Kelsch und Da Costa in 5 Fällen akuter Malaria die R. bis gegen 1,0 sinken; indessen sind Zahlen unter 2,0 doch Seltenheiten.

In chronischen und komplizierten Erkrankungen werden häufig Werte zwischen 2 und 3 Millionen gefunden (Da Costa, Zeri, Schindler, Ewing). Rieux verzeichnet R. 1,38 und Kelsch sogar 0,583; aber auch hier sind Ziffern unter 2,0 doch Ausnahmen und unter 1,0 Seltenheiten, und es wird hervorgehoben, daß die schweren Anämien zwischen 1 und 2 Millionen R. auch durch zahlreiche neue Anfälle nicht mehr gesteigert werden. Zeri gibt an: R. 1,328, Hb. 35, F.-I. 1,4, L. 21 200, davon 73% N.

Die Anämie ist eine sekundäre, mit blassen R. und niedrigem F.-I.; in schweren Fällen entdeckt man aber Makrozyten und dann auch Makroblasten, und zwar schon in Erkrankungen, die noch mehr als 2,0 R. aufweisen. Rieux fand stets erniedrigten F.-I., und auch Schilling bezeichnet hyperchrome Blutbilder als selten und „Megaloblasten" als vereinzelt und meist hypochromatisch (!).

Viele Autoren nennen dies perniziös-anämische Form der Malaria und glauben, es sei hier die Malaria die Ursache einer perniziösen Anämie (Ewing, Da Costa, Schindler, Zeri, Grawitz, Crébassol, Mannaberg, Fayrer und Ewart). Dies sind nur äußere Anklänge an perniziöse Anämie; denn die Erhöhung des F.-I. fehlt fast immer, so bei Schindler, Crébassol usw., und wird nur ganz selten (Da Costa 1,51, Zeri 1,4, Ewing [1]) verzeichnet. Vor allem aber trennt diese Fälle die starke Leukozytose (Zeri, L. 21 000!) vom typischen Blutbild der Biermerschen Anämie (s. S. 303 und 321), abgesehen davon, daß eben richtige frühembryonale Blutbildung doch nicht besteht (s. S. 96).

Unter den roten Blutkörperchen verzeichnen wir häufig Poikilozytose, Mikrozyten, blasse R., Makrozyten, Jollykörper, Polychromasie und oft basophile Granulation, diese besonders häufig bei der Besserung (P. Schmidt, Schilling). Normoblasten können schon in leichten Fällen auftauchen; mitunter sind sie zahlreich. Ferner trifft man bei Tertiana eine bei Giemsafärbung rote Tüpfelung, die Schüffner entdeckt hat.

Schilling hält den Nachweis sehr vieler punktierter R. für Malariaverdacht als sehr wichtig und empfiehlt eine spezielle Prüfung im dicken Tropfen.

Im frischen Blute sieht man sog. Messingkörperchen, rote Blutzellen, mit einem eigentümlich gelblichen Farbenton wie altes Messing (Mannaberg).

In den blutbildenden Organen sind Parasiten oft in großer Zahl vorhanden. Gewöhnlich hat die Anämie eine Ausbreitung der Erythropoese zur Folge, so vor allem in den langen Röhrenkochen, dann auch in der Milz. Es gibt auch letale aplastische Malariaanämien mit gelbem Fettmark in den Extremitäten.

Die *weißen Blutkörperchen* erfahren bei der Malaria eigenartige Schwankungen, so daß man alle 1—2 Stunden untersuchen müßte, um einen vollen Einblick zu gewinnen. Daher kommt es, daß die Angaben der Literatur über die L. bei der Malaria weit auseinandergehen. Zum Teil liegt indessen die Schuld auch daran, daß bei den verschiedenen Arten der Malaria verschiedene biologische Reaktionen vorliegen, und daß man Frühfälle und schwere Endstadien getrennt besprechen muß.

---

[1]) Ewing fand unter über 600 Malariafällen des amerikanischen Lagers vor Santiago di Cuba 19 mal „perniziös-anämisches Blutbild". Leider sind keine Angaben über die Zahlenwerte von R., Hb., F.-I. und L. gemacht; aber ich vermute nach den Mitteilungen von Zeri und Schindler, daß die Anämie nicht so hochgradig wie bei der Biermerschen gewesen ist und Leukozytose bestanden hat.

In frischen Fällen von Wechselfieber mit regelmäßigen Fieberparoxysmen, Tertiana und Quartanatypus, besteht im ersten Anfang des Anfalles eine normale oder etwas gesteigerte L.-Zahl, die aber schon nach sehr kurzer Zeit einer ausgesprochenen Leukopenie auf der Höhe des Fiebers und in den Intervallen Platz macht.

Vincent fand z. B. 11^{05} Uhr (Frösteln) bei 38,3° 4220 L.; 11^{09} Uhr (heftiger Frost) 39,4°, 4960 L.; 11^{15} Uhr 39,4°, 10 600 L.! 11^{35} Uhr (Frost vorüber) 39,3°, 3700 L.; 11^{45} Uhr 39,3, 2970 L. In eigener Beobachtung dauerte die L.-Erhöhung indessen wesentlich länger.

Bei genügend oft untersuchten Erkrankungen sieht man eine regelmäßige Kurve, indem die erst niedrige L.-Zahl zu Beginn des Anfalles eine rasch ansteigende und rasch abfallende Erhöhung erfährt. Dabei handelt es sich um eine Zunahme der N. (Pöch, Schindler, Billings, eigene Beobachtungen u. v. a.). Vincent behauptet Lymphozytose. Diese neutrophile Leukozytose habe ich auch zur Zeit des fehlenden Anfalles nach Chininbehandlung nachweisen können (ebenso Roß, Thomsen, Schilling u. a.).

Türk hat eine Zunahme der L. zu Beginn des Fiebers vermißt, aber nur eine Untersuchung zu Beginn des Schüttelfrostes vorgenommen. Jedoch hat auch Türk zu dieser Zeit die höchsten Prozentsätze der N. verzeichnet.

Bei den Febres perniciosae und committantes ist starke Leukozytose (bis 20—30 000, einmal [Kelsch] 60 000) die Regel (Kelsch, Fuhrmann, Billet, Billings, Jancso), und nur einzelne Fälle zeigen Leukopenie, wohl als Versagen der Knochenmarksreaktion.

Mit der Besserung, sei sie spontan oder künstlich, hebt sich die L.-Zahl von den niedrigen Werten allmählich zu Normalzahlen und oft zu leichten Zunahmen über 7000 hinaus.

Leukozytenarten: Bereits ist die Zunahme der N. zu Beginn des Anfalles erwähnt. Im späteren Stadium und zur Intervallzeit sind die N. absolut ansehnlich vermindert. Vielfach findet man starke toxische Veränderungen an Kernen und Granula. Myelozyten, oft von bedeutender Größe, werden zu allen Zeiten der Malaria, oft bis 1—3% (Rieux bis 6%) getroffen. Schilling konnte aber keine auffinden.

Die $\mathcal{L}$. finde ich in frischeren Fällen deutlich oder stark vermindert im Anfall wie im Intervall, ebenso Türk, Schindler usw. In gutartigen Erkrankungen kann der $\mathcal{L}$.-Wert steigen, und findet man besonders im Intervall postinfektiöse Lymphozytose, obwohl keine Heilung vorhanden ist. Immer jedoch tritt im Anfall eine relative $\mathcal{L}$.-Verminderung auf. Für das Gegenteil finde ich bisher keine sicheren Belege.

Über chronische Erkrankungen liegen keine eingehenden Mitteilungen vor. Billet gibt selbst für die Leukozytosen von 10—20—30 000 immer Mononukleose an; nur bei Komplikationen wie Pneumonie herrschen die N. Von vielen Autoren wird die *starke Vermehrung der Monozyten* (10—20 und mehr Prozent), besonders in der Fieberremission, betont, und derselben eine differentialdiagnostische Bedeutung zugeschrieben (Pöch, Rogers, Delang, Bushnell, Billet, Pappenheim usw.). Tatsächlich ist eine Zunahme dieser Elemente bei Malaria latens oft sehr ausgesprochen (eigene Beobachtung, sehr chronische Affektion, nur gelegentlich kleine Fieberzacken, Monoz. bis $22^1/_2$% bei 4500 L.), aber doch nicht ganz regelmäßig (eigene Beobachtungen), und können die Monoz. die $\mathcal{L}$. an Menge übertreffen (Türk, Krauß); doch würde ich, zumal bei Leukopenie, daraus nur mit Vorsicht diagnostische Schlüsse ziehen, weil ähnliche Befunde auch sonst häufig sind. Ein großes Verdachtsmoment auf Malaria bildet jedoch diese Monozytose sicher. Einmal sah ich auch Erythrophagie in Monoz. bei Malaria latens. Gotheim findet die Monoz. oft vermehrt, doch sei darauf kein sicherer Verlaß.

Die *Eosinophilen* sind im Beginn des Anfalles spärlich, desgleichen auf der Höhe des Fiebers; in der Intervallzeit aber wieder zahlreicher. Bei leichten

Erkrankungen kann man hohe Prozentsätze der Eos. finden (Vincent bis 9 und 10%, eigene Beobachtung 4—7%); alsdann sind die Werte selbst im Fieber bedeutend. Mit der Erholung des Patienten finde ich eine ganz regelmäßige Zunahme der *L*. (bis 3950, 6. Tag nach Fieber, eigene Beobachtung), der Monoz. und der Eos.

In einer Malariaaffektion mit konstant hohen Zahlen von Eos. betrug die postinfektiöse Eosinophilie 14 Tage nach der letzten Fiebersteigerung 13% oder 1365! (eigene Beobachtung).

Plasmazellen trifft man bei chronischen Fällen oft in 1—3%.

Von Interesse ist das Vorkommen melaninhaltiger Leukozyten bei der Malaria. Vorwiegend sind es Monoz., selten N.; in gleichem Sinne spricht sich Bnidi aus.

Bei Malaria kommt es öfters zu Anfällen von Hämoglobinurie (Schwarzwasserfieber); dann entstehen oft hochgradige Anämien in akuter Weise. Im Blute sind ausgelaugte hämoglobinarme R. häufig. Bastianelli konstatierte Leukozytose; Plehn fand dieselbe nur schwach oder fehlend, ebenso Schilling im Anfall.

Literatur über Blutbefunde bei Malaria.

Acton, Fol. haematol. **15**, 184. — Aldehoff, Prag. med. Wochenschr. 1891. — Bastianelli e Bignami, Rif. med. 1890, Nr. 251. — Bignami e Dionisi, Intern. Kongr. Rom 1894. — Billet, 13. intern. Kongr. Paris 1900; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905, S. 539. — Billings, Bull. of Johns Hopkins hosp. 1894, S. 89. — Bnidi, Gazz. d. osp. e d. clin. 1903. — Boeckmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **29**. 1881. — Böhm, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1918, S. 49. — Broughton, Kongr.-Zentralbl. **18**, 508 (Monozytose nicht diagnostisch zuverlässig). — Bushnell, Clin. journ. 1903. — Butterfield, Fol. haematol. **17**, 82. — Da Costa, Lehrbuch. — Craik, Lancet **198**, 1110. 1920 (R. bei Malaria). — Crébassol, Inaug.-Diss. Montpellier 1904. — Delang, Brit. med. journ. 28. III. 1903. — Dionisi, Rif. med. 1890, Nr. 258. — Dolega, Fortschr. d. Med. 1890. — Engel, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 15. — Ewing, New York med. journ. **69**. 1899; Lehrbuch. — Fortescue, Bristol med. journ. 1904. — Fuhrmann, Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1874, Nr. 12. — Garin, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1917, Nr. 17. — Gotheim, Fol. haematol. A. **11**, 379. — Grawitz, Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 7; Lehrbuch. — Hülse, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 41. — Jancso, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **60**. 1897. — Jarno, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 29. — Kelsch, Arch. de physiol. 1875, S. 690; 1876, S. 490. — Klieneberger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**, 291. 1918. — Krauß, Americ. journ. 30. VII. u. 22. X. 1904. — Löwy, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 210. — Mannaberg, Nothnagels Samml. — Maurer, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **28**. 1900. — Moritz, Petersb. med. Wochenschr. 1903. — Petroff, Wratsch 1905. — Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 25; Beiträge zur Kenntnis tropischer Malaria. Berlin 1896; Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 28. — Poech, Zeitschr. f. Hyg. **42**. 1903. — Pyszkowski, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **123**. — Rieux, Fol. haematol. A. **17**, 419. 1914. — Rogers, Brit. med. journ. 5. IV. 1902; Lancet 30. V. 1903. — Rotky, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1745; Wien. med. Wochenschr. 1918, Nr. 40. — Scheerschmidt, Inaug.-Diss. Leipzig 1912; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**. — Schellong, Die Malariakrankheiten. Berlin 1890. — Schilling, in Mense; Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 230; Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 21. 1919. — Schindler, S. 491. — Schrott, Inaug.-Diss. Greifswald 1919. — Schüffner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64**. 1899; **71**. 1901. — Seyfarth, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 39. — Stephen a. Christophers, R. S. Malaria commetee raports 1901. — Stoß, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 48. — Talbot, Nee York mee. journ. 1909, S. 248. — Thomson, Ann. of trop. med. a. parasitol. 1912; Brit. med. journ. 1911. — Türk, S. 491. — Vincent, Ann. de l'inst. Pasteur 1897, S. 890. — Ziemann, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 501. — Zappert, S. 498. — Zeri, Rif. med. 1904, Nr. 34. — Zweig u. Matko, Wien. med. Wochenschr. 1916, Nr. 42 u. 48.

Helminthiasis.

Die Blutbefunde bei allen Formen der Helminthiasis sind durch die reichliche Zahl eosinophiler Zellen miteinander verbunden. Die Vermehrung ist gewöhnlich so deutlich, daß sie mich wiederholt zuerst auf die Anwesenheit von Eingeweidewürmern hingelenkt hat. Nur unter seltenen Umständen ver-

mißt man eine Steigerung der Eos., z. B. bei Echinokokkus, sofern es sich um völlige Vereiterung handelt oder in jenen Fällen, in denen eine enorm hochgradige, das Leben bedrohende Anämie zu Markinsuffizienz und Ausbleiben jeder biologischen Reaktion geführt hat, auch wenn vorher die Eos. sehr zahlreich gewesen waren.

Anämien als viel schwerere Anzeichen der Helminthiasis treten nur in der Minderzahl der Fälle und nur bei Hinzutritt spezieller Momente auf (siehe perniziöse Anämie durch Botriozephalus, S. 299).

I. Ankylostomum duodenale und Necator americanus.

Diese Parasiten wirken als Blutsauger; für die Entstehung von Toxinen sind bisher keine gesicherte Tatsachen vorgebracht worden.

Ankylostomum erzeugt starke Eosinophilie und Leukozytose. So stieg die Zahl der Eos. bei den Einreibungen der Larven durch die Haut in den Versuchen von Bruns und Müller schon nach 6—8 Tagen, erreichte von dem Initialwert $^1/_2$—1% aus in 3 Wochen 5, in 4 Wochen 10, in 5 Wochen 25. Bloch fand bei einem Neger 40% Eos. Bucklers gibt 53,6% Eos. bei 20 600 L. an, Simon bei leichter Selbstinfektion 50% Eos. Boycott erzielte durch Einreiben der Larven am Arm in 50 Tagen eine Eosinophilie bis 50%. Die Untersuchungen von Bruns, Liefmann und Mäckel an 500 Patienten ergaben oft Werte bis 15%, selten bis 20%. 92,1% der Kranken hatten über 5%, 86,8% über 7% Eos. Das Maximum mit 73% Eos erreicht ein Fall von Boycott. Hier finde ich auch den höchsten Wert der Eos., 66,2% auf 56 000 L. = 37 000 Eos.! — Die Eosinophilie ist am stärksten bei jungen Leuten, bei frischer Infektion und beim Fehlen von Anämie. Die Eosinophilie bleibt monatelang nach erfolgreicher Kur.

Interessant ist das Hinzutreten einer sonst die Eos. verscheuchenden Komplikation. So erwähnt Leichtenstern bei eintretender kruppöser Pneumonie Sinken der Eos., von 72 auf 6—7%, und Warburg von 65% auf fast 0 und bei der Heilung Wiederanstieg, Sabrazès bei Hinzutritt akuter Sepsis 1% bei 35 349 L., Hb. 14, R. 1,288.

Vielfach konstatiert ist die Tatsache, daß bei schwerer Anämie infolge Versagens der Knochenmarkstätigkeit die Eos. bedeutend sinken oder ganz verschwinden.

So bot ein Patient von Liermberger bei 18% Hb. nur 3,2%, bei 58% Hb. aber 33,7% Eos. Mehrfach sind auch eosinophile Myelozyten getroffen worden. Als tödliche Ankylostomumanämien mit fast völligem Fehlen der Eos. finde ich Beobachtungen von de Marchis (im Knochenmark aber viel), Tarchetti und Sabrazès. Die schlechte Prognose und der schwere Zustand der Kranken bei geringer Eosinophilie ist in der Literatur oft festgenagelt.

Die Anämie tritt nur bei größerer Zahl von Ankylostomen ein, kann aber enorm schwer (Ashford bis 0,754) und schließlich tödlich werden.

Von prinzipieller Bedeutung ist die Tatsache, daß nicht das Blutbild der Biermerschen Anämie entsteht, auch nicht in den extremsten Fällen. Stets ist der F.-I. bedeutend unter 1,0, und nur 2 Beobachtungen von Ashford in Portoriko bieten erhöhte F.-I. — Schon Lichtheim hob hervor, daß Ankylostomumanämie sich leicht von perniziöser abgrenzen lasse. Rosenqvist, Schauman sprechen sich in gleichem Sinne aus, und Liermberger betont die „kardinale Verschiedenheit", desgleichen Boycott den „fundamentalen" Unterschied, und schreibt dazu, eine perniziöse Anämie mit 36%Hb. sei bereit zur Arbeit, ein Patient mit Ankylostomumanämie dieses Wertes liege aber beinahe in Prostration. Von Hämosiderosis der Organe ist bei Ankylostomum keine Rede. Die Leber enthält sogar viel weniger Eisen, bis unter $^1/_3$ des normalen.

Das Hb. kann sehr tief sinken, bis 18% (Liermberger), die R. bis 1,45. Der F.-I. schwankt bei diesem Autor zwischen 0,5 und 0,7, bei Zappert zwischen 0,62 und 0,35!!

Literatur über Blutbefunde bei Ankylostomiasis und Uncinariosis.

Anstregileso, Fol. haematol. **14**, 81. — Ashford, New York med. journ. 1900, S. 522; Internat. clin. 1913, S. 28; Americ. med. journ. 1903. — Baily, Ashford, King, Journ. of the Americ. med. assoc. 1907, S. 471. — Bloch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903,

Nr. 29. — Boycott, Brit. med. journ. 7. XI. 1907; Journ. of hyg. 1904 u. 1905; Lancet 1911. — Brehaut, Lancet 1. VIII. 1908. — Bruns, Liefmann u. Mäckel, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 253. — Bruns u. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1484. — Bucklers, zit. bei Opie. — Codira, Fol. haematol. 4, 245, Suppl. — Conti u. Curti, ibid. 246. — Grawitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 52. — Herman u. Pascotte, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 25. I. 1908. — Honoré, Fol. haematol. 1904, S. 783; Semaine méd. 1905, S. 476. — Hynek, Fol. haematol. 1905, S. 374. — Kautsky, Zeitschr. f. klin. Med. 52. 1904. — Lambinet, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 30. V. 1908. — Leichtenstern, Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — Lemierre et Lantnéjoul, Ann. de méd. 8, 409. 1920. — Liermberger, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 387. — Lohr, Zeitschr. f. Heilk. 1905. — de Marchis, Fol. haematol. 9, 216. — Mencke, Zeitschr. f. klin. Mee. 16. 1883. — Müller u. Rieder, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 48. — Nicoll, Brit. med. journ. 1912. — Opie, Americ. journ. 1904, S. 477. — Parisot, Arch. des malad. du cœur 1913, S. 458. — Quadri, Policlinico 1910. — Reuth, Fol. haematol. 10, 271 (Hb. 22! R. 2,2). — Rosenqvist, Zeitschr. f. klin. Med. 49. 1903. — Sabrazès, Arch. de méd. expérim. 1907. — Schauman, Volkmanns klin. Vortr. N. F., Nr. 287. 1900. — Schilling, in Mense. — Simon, Internat. clin. 1906. — Stockmann, Brit. med. journ. 25. VII. 1903. — Tarchetti, Clin. di med. ital. 1904, Nr. 6. — Zappert, S. 498. — Zinn u. Jacoby, Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 36.

II. Botriocephalus latus.

Viele Botriozephalenträger werden nicht anämisch, und das einzige Zeichen, das einen Einfluß des Parasiten auf den Körper verrät, ist die ansehnliche Eosinophilie. Eigene Beobachtungen ergaben Werte bis 560 Eos.

Viel genauer studiert als die Eosinophilie sind aber die schweren Botriozephalusanämien. Höchstwahrscheinlich werden toxische Stoffe des Bandwurmes resorbiert, wohl dann besonders, wenn der Parasit krank ist, abstirbt und in Verwesung übergeht. Wiederholt hat man bei Trägern von Botriozephalus beobachtet, daß eine schwere Anämie dann entsteht, wenn keine Proglottiden mehr abgehen, und mehrfach sind in solchen Fällen zwar noch Eier gefunden, aber vom Bandwurm ist selbst bei der Sektion nichts mehr entdeckt worden. Unzweifelhaft war er völlig resorbiert worden. Schauman freilich betont neuerdings die Bedeutung eines konstitutionellen Faktors bei der Genese dieser Botriozephalusanämien (s. S. 300). Demgegenüber gibt aber Ragosa an, daß der Botriozephalus die wirkliche Ursache sei und bei 94% der Wurmträger Blutveränderungen im Sinne einer beginnenden perniziösen Anämie (mit deutlicher Anämie und Erhöhung des F.-I.) erzeuge.

Die entstehende Anämie ist eine typisch perniziöse (vgl. diese), und zwar klinisch wie hämatologisch.

Wie bei der Biermerschen Anämie ist auch die Rückenmarksaffektion (Lichtheim, Minnich) gefunden, desgleichen die Achylia gastrica, die Rosenqvist noch nach Jahren, trotz völliger Heilung, nachweisen konnte. Dieser Autor konstatierte auch periodischen toxogenen Eiweißzerfall. In bezug auf den Verlauf gibt es auch hier akute Formen mit schwerer hämorrhagischer Diathese (eigene Beobachtung), in denen das Knochenmark aplastisch (fetthaltig, nicht rot) getroffen wird.

Das Fehlen der Eosinophilie im Blute bei Botriozephalusanämie ist unzweifelhaft als Insuffizienz des Knochenmarkes zu deuten. In diesem Organe können granulierte Zellen spärlich sein und dominierend Myeloblasten gefunden werden, genau so wie bei Biermerscher Anämie.

Interessant ist die äußerst rapid fortschreitende Heilung der Anämie nach Abtreibung der Helminthen.

Rosenqvist beobachtete, daß selbst schwere Tuberkulose die rasche Erzielung eines normalen Blutbefundes nicht aufhielt. Dagegen verzeichnet Jawein eine Erkrankung, bei der nach Abgang eines verwesten Bandwurms die Anämie noch einen Monat lang beständig zunahm; alsdann aber ein plötzlicher Umschwung (bei 11% Hb. und 0,575 R.) so rapide Besserung brachte, daß 3 Tage später der Kranke schon herumging. Auch Rosenqvist erwähnt, daß 1—2 Wochen nach der Abtreibung die Anämie noch schlimmer werden könne, aber die Besserung dann wie mit einem Schlage eintrete,

Den Zusammenhang zwischen Botriozephalus und der schweren Anämie entdeckte zuerst der pathologische Anatom Albrecht, sodann Botkin 1883 und nachher Reyher und Runeberg. Experimentell gelingt es, durch Glyzerinextrakte schwere Anämien bei Hunden (Schauman und Tallqvist) und bei Katzen (Schmauch) mit „Megaloblasten" zu erzielen; aber in den bisherigen Versuchen ist das Hb. tiefer gesunken als die Zahl der R.

Die Ölsäuretheorie von Faust und Tallqvist ist S. 325 erörtert.

Literatur über Botriocephalusanämie.

Askanazy, Zeitschr. f. klin. Med. **27**. 1895. — Babes, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **141**. — Bard, Semaine méd. 1902, Nr. 30. — Botkin, Klinische Vorlesungen. St. Petersburg 1885. — Dehio, Petersb. med. Wochenschr. 1891, Nr. 1 und Disk. zu Birch-Hirschfeld, Kongr. f. inn. Med. 1892. — Ewald, Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 10. — Fedoroff, Inaug.-Diss. Paris 1902. — Hoffmann, Vorlesungen über allgemeine Therapie. 1885. — Holst, Petersb. med. Wochenschr. 1886, Nr. 41. — Isaac u. Van der Velden, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27. — Jawein, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 35. — Krantz, Inaug.-Diss. Zürich 1906. — Lichtheim, Berl. klin. Wochenschr. 1890; Kongr. f. inn. Med. 1887. — Meyer, Med. news 8. IV. 1905. — Minnich, Zeitschr. f. klin. Med. 1892, S. 21 u. 22. — Fr. Müller, Charité-Ann. **14**. 1889. — Orlowsky, Fol. haematol. 1904, S. 27. — Podwissotzky, Jahrb. f. Kinderheilk. **29**. 1889. — Ragosa, Fol. haematol. A. **19**, 268, Lit.! — Reyher, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **39**. 1886. — Rosenqvist, Zeitschr. f. klin. Med. **49**. 1903; Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 25. — Runeberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **41**. — Schapiro, Wratsch 1887; Zeitschr. f. klin. Med. **13**. 1888. — *Schauman, Die Botriozephalusanämie.* Berlin 1894; Dtsch. med. Wochenschr. 1910; Kongr. f. inn. Med. 1910. — Schauman u. Tallqvist, Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 20. — Schmauch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**. — Thompson, Med. news 8. IV. 1905. — Törnell, Hygiea 1903, Nr. 8. — Wagner, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 933 (Botriozephalusanämie). — Wiltschur, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 30. — Winiarski, Inaug.-Diss. Dorpat 1892. — Zinn, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 15.

III. Tänien.

Auch hier ist Eosinophilie beträchtlichen Grades wohl nahezu regelmäßig, solange es nicht zu schwerer Anämie kommt. Eine solche hat den vollen Charakter der Biermerschen Anämie, ist indessen außerordentlich selten (Friedeldij, Becker, Reckzeh, Dirksen, Schreiber).

Den Fall Beckers habe ich selbst gesehen, außerdem die überaus interessante Erkrankung bei einem 10jährigen Mädchen, dessen Krankengeschichte Schreiber bekanntgegeben hat. Hier nahm die Anämie selbst nach Abtreibung des Wurmes noch einen Monat lang zu und führte zu einem desolaten Zustand. Plötzlich Umschwung, rapid fortschreitende Genesung und Dauerheilung (bisher 15 Jahre) ohne Rezidiv.

Literatur: Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 35. — Dirksen, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 39, S. 706. — Friedeldij, Jahrb. f. Kinderheilk. **43**. 1896. — Gresk u. Reckzeh, Berl. klin. Wochenschr. 21. VII. 1902. — Reichenstein, Wien. med. Wochenschr. 1908 Seite 746 (Eos. bei Tänien). — Schreiber, Inaug.-Diss. Zürich 1905.

IV. Trichocephalus dispar.

Bei Anwesenheit von Trichozephalen habe ich gleichfalls wiederholt beträchtliche Eosinophilie gefunden.

French und Boycott bestreiten zwar dieses Vorkommnis und trafen in 27 Fällen im Durchschnitt nur 2,1% Eos. Dies kann von der geringen Zahl der Helminthen oder von einer starken Anämie abhängig sein.

Auch hier hat man sehr schwere und tödliche Blutarmut beobachtet. Nach Askanazy ist Trichozephalus ein Blutsauger und erzeugt Anämie. Diese wird durch blutige Durchfälle und Darmgeschwüre noch gesteigert.

Eigene Beobachtung: $3^1/_2$jähriges Kind, seit 2 Jahren Durchfall, auffällig blaß. Appetit gut. Extreme Blässe, innere Organe normal, Leib aufgetrieben, unempfindlich. Urin ohne Benzaldehydreaktion. Stuhl oft blutige Durchfälle, andauernd viel Eier von Trichozephalus. Hb. 30, R. 3,68, F.-I. 0,4, L. vermindert, N. 44,8, Eos. 8,6, Ma. 1,4, Monoz. 9,0, *L*. 36,2. R. meist sehr klein und blaß; Poikilozytose. Etwas Polychromasie und 0,4% polychromatische Normoblasten.

Theodor gibt keine Zahlenwerte der Anämie und verzeichnet lediglich das Fehlen einer Leukozytose. Auffällig ist die enorme Zahl der Erythroblasten (bis 2, 4 und 8,5% der Erythrozyten, sicher Irrtum).

In der Beobachtung von Sandler bestand hämorrhagische Diathese; Hb. 28, zuletzt 20%, R. 1,2, zuletzt 0,69, L. 30 600, zuletzt 14 000. Hier fehlten Erythroblasten, und die Zahl der L. ist sehr auffällig. Eine Sektion fehlt.

Die Fälle von Becker ergeben Hb. 25, R. 2,85, also sehr niedrigen F.-I., L. 8700, ziemlich viel Normoblasten, keine Megaloblasten. Moosbrugger gibt keine genauen Blutbefunde. Luzzatto und Minerbi fanden Hb. 17, R. 0,5, Leukopenie, Subikterus und erzielten Heilung durch Atoxyl.

Mithin sind alle Trichozephalenanämien sekundären Charakters (s. auch S. 300).

Literatur: Askanazy, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **57**. 1896. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 26. — Luzzatto e Minerbi, Fol. haematol. **10**, 271. — Moosbrugger, Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 47. — Sandler, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 95. — Theodor, Arch. f. Kinderheilk. **28**. 1900.

V. Ascaris lumbricoides und Oxyuris vermicularis.

Demme (Ber. a. Jenners Kinderspital, Bern 1890, S. 31) traf bei tödlichen Anämien im Kindesalter ganze Nester von Askariden im Darm. Freilich müßte durch neue Beobachtungen der Zusammenhang zwischen Anämie und dem Parasiten bewiesen werden.

Bei Askaris wie Oxyuris konnte ich mehrfach Eosinophilie nachweisen, die mit Abtreibung der Würmer verschwand. Bucklers (Münch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 2) konstatiert 16% Eos. bei Oxyuren, 19% bei Askariden. Gewöhnlich sind die Werte indessen niedriger, und vereinzelt fehlt Eosinophilie. So konnte auch Boycott (Brit. med. journ. 1903) nur bei $^{2}/_{5}$ der Kinder mit Oxyuren Eosinophilie nachweisen.

Literatur: Scheder, Inaug.-Diss. Freiburg 1919.

VI. Anguillula stercoralis und intestinalis.

Bei geringer Zahl erzeugen diese Helminthen lediglich Eosinophilie. Erst bei großer Menge werden sie gefährlich und können durch schwere Durchfälle (Kochinchinadiarrhöen) und Anämie zum Tode führen.

Bucklers beobachtete $13^{1}/_{2}$% Eos. bei Anguilluladiarrhöe, Brau (Fol. haematol. **15**, 39) bis 76% Eos.

Bei Amöbendysenterie hat Billet (Cpt. rend. de la soc. de biol. 1905, S. 874; Fol. haematol. **12**, 201) eine Eosinophilie bis zu 47% beobachtet.

VII. Distomum haematobium. Bilharzia.

Der Wurm lebt in den Venen des Pfortadergebietes, erzeugt Affektionen der Harnwege mit Hämaturie, Dysenterie und schwere Kachexie.

Die Anämie hat den Typus einer sekundären, indem Megalozyten fehlen und die Abnahme der R. eine geringe, diejenige des Hb. eine starke ist, nach Kautsky bis 45%. Die Zunahme der Eos. ist eine außerordentliche (Balfour, Kautsky, Douglas and Hardy) und beträgt gewöhnlich 10—20%, bei Kautsky auch 39, 40 und 53%. Bei derartig hochgradigen Vermehrungen bestehen direkt eosinophile Leukozytosen (16 600 L., davon 8800 Eos.). Conor und Nattan-Larier sahen auch 1—3% eosinophile Myelozyten.

Die Zahl der mononukleären Elemente ist hoch; doch betreffen die Fälle von Kautsky Kinder.

Auch im Urinsediment können zahlreiche Eos. vorkommen.

Literatur: Balfour, Lancet 1903. — Coles, Brit. med. journ. 10. V. 1902. — Conor et Benazet, Fol. haematol. **14**, 63; **15**, 193. — Day, Lancet 11. XI. 1911. — Douglas u. Hardy, Lancet 10. X. 1903. — Fairley, Quart. journ. of med. **12**, 391. — Kautsky, Wien. klin. Rundschau 1903, Nr. 36; Zeitschr. f. klin. Med. 1904, S. 192. — Nattan-Larier, Fol. haematol. **12**, 207. — Ward, Brit. med. journ. 21. IV. 1911. — Zweifel, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**. 1911.

VIII. Filaria sanguinis.

Eosinophilie ist von vielen Autoren (auch in eigenen Beobachtungen) gefunden, soll aber nach Marotte fehlen, wenn keine klinischen Symptome vorliegen. Nach der Literatur ergibt Filaria Bancrofti 6—70% Eos., Filaria loa 23—70% Eos. Die Vermehrung ist angeblich stärker in der Nacht, wenn die Parasiten im Blute kreisen.

Öfters besteht leichte Leukozytose und Vermehrung der Monoz. und *L*. Das Vorkommen der Eosinophilie erwähnt Nattan-Larier bei 90% der Patienten mit Filariosis. Bei Moribunden fehlt Eosinophilie (Low). Eine Eosinophilie ohne Eingeweidewürmer ist sehr verdächtig auf Filariose und manchmal das einzige Anzeichen.

Literatur: Billet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1906, S. 891. — Coles, Brit. med. journ. 10. X. 1902. — Gulland, Brit. med. journ. 5. IV. 1902. — Labbé et Bernard, Cpt. rend. de la soc. de biol. 20. XII. 1902. — Low, Kongr.-Zentralbl. 6, 304. — Marotte et Morvan, Cpt. rend. de la soc. de biol. 18. X. 1913; Arch. des malad. du cœur 1913, S. 661. — Nattan-Larier et Purvu, Arch. des malad. du cœur 1909, S. 635. — Olpp, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1417 (52% Eos.!). — Remlinger, Cpt. rend. de la soc. de biol. 18. X. 1902. — Sicard et Blais, Cpt. rend. de la soc. de biol. 6. XII. 1902. — Vaquez et Clerc, Cpt. rend. de la soc. de biol. 18. X. 1902; Arch. de méd. expérim. 1905, Nr. 2. — Whyte, Fol. haematol. 9, 125.

IX. Trichinosis.

Die Eosinophilie der Trichinosis gehört diagnostisch zu den wichtigsten Erscheinungen der Krankheit und hat die früher so schwierige Differentialdiagnose gegenüber Typhus spielend leicht gemacht.

Zuerst ist die Eosinophilie von Brown, dann von anderen Amerikanern beobachtet worden. In Deutschland beobachtete Schleip unter 60 Fällen der Homburger Epidemien nur bei dreien keine absolute Vermehrung der Eos. (wohl leichte oder abklingende Infektionen), 56 hatten 10—60%. Opie und Gulland trafen 68%, Van Cott 83 und Kerr gar 86% Eos.

Nach Stäubli findet sich als Zeichen der Jugend der Zelle das Protoplasma oft basophil und ist die Granulation spärlich (s. S. 179).

Leichte Fälle haben geringere Vermehrung, schwere dagegen hochgradige Zunahme; vor dem Tod erfolgt aber ein rapider Absturz durch Knochenmarksinsuffizienz, bis 0,3 und 0% (Opie, Stäubli, Van Cott, Maasc, Howard, Bittner, Knorr.

Recht oft wird Leukozytose, meist 15—30 000 L., bei van Cott 14 000 bis 78 200, beobachtet, die durch die enorme absolute Vermehrung der Eos. bedingt ist. Öfters nehmen daran auch die N. teil, während diese Zellen in den Erkrankungen ohne Leukozytose nicht selten vermindert sind.

Bei der Besserung zeigt sich eine absolute Vermehrung der Monoz. und *L*. und eine ungeheure Zunahme der Blutplättchen. Prognostisch schlecht ist nach Stäubli auch ein Sturz der *L*.

Die Eosinophilie ist schon ein klinisches Frühsymptom, fehlt aber in den ersten 8—10 Tagen nach der Infektion.

In den Organen finden sich eosinophile Herde in den myositischen Entzündungen, oft von außerordentlicher Ausdehnung; dabei handelt es sich ausschließlich um polymorphkernige Zellen, durch Chemotaxis aus dem Knochenmark hergelockt. Lokale Genese ist unbewiesen. Im Knochenmark trafen Opie und Knorr massenhaft eosinophile Myelozyten und ausschließlich hier Mitosen. Die Vermehrung war so enorm, daß die neutrophilen Elemente geradezu zurücktraten. Die Ausscheidung der Eos. erfolgt in die Bronchien. In der Mukosa trifft man massenhaft auswandernde Zellen.

Die Anämie schwerer Infektionen wird sehr beträchtlich: van Cott verzeichnet Hb. 50, R. 2,8.

Besonders interessant sind auch die experimentellen Forschungen über Trichinosis, die wir besonders Opie, Stäubli und Bittner verdanken. Nach Stäubli beginnt beim infizierten Meerschweinchen die Eosinophilie frühestens am 8. Tage als Reaktion auf die im Blute kreisenden Embryonen. In den folgenden Tagen nimmt die Zahl der L. und besonders der Eos. stark zu. Nach Opie wird das Maximum in 3—4 Wochen erreicht, wenn die größte Zahl der Embryonen kreist.

Beim Menschen und beim Versuchstier kommt nach Stäubli im Beginn der Infektion Polyglobulie vor. Worthington gelang der Nachweis der Trichinellen im strömenden menschlichen Blute nach der von Stäubli an-

gegebenen Methode: Mischung des Blutes mit 10facher Menge 3 proz. Essigsäure. Zentrifugieren. Das Sediment enthält die Parasiten in Anreicherung und wird jetzt in gewohnter Weise ausgestrichen, fixiert und gefärbt (Jennerfärbung).

Literatur: Albert, Americ. journ. 1910. — Atkinson, Philadelphia med. journ. 1889, S. 1243. — Bittner, Fol. haematol. A. **15**, 257. 1913. — Blank, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 179. 1920. — Bloch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 29. — Blumer u. Neumann, Americ. journ. 1900. — Brown, Journ. of exp. med. **3**, 315. 1898; Bull. of Johns Hopkins hosp. 1897, April. — Cabot, Lehrbuch. — Calamida, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **30**. 1901. — Cheney, Americ. med. 1903. — Da Costa, Lehrbuch. — Dragoewa, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14. — Edelmann, Fol. haematol. **20**, 123. — Flury, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **123**. 1913. — Gaisböck, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 12. — Gordinier, Med. rec. 20. X. 1900; Med. news 22. XII. 1900. — Gruber, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 645. — Gwyn, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. 1899, S. 746. — Howard, Philadelphia med. journ. 1899, S. 1243. — Hübner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**, 286. 1911. — Kerr, Philadelphia med. journ. 25. VIII. 1900. — Knorr, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 137. 1912. — Maase u. Zondek, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 30. — Mc Crae, Americ. journ. **7**. 1902. — Opie, Transact. of the assoc. of Americ. physic. **18**. 1903; Americ. journ. 1904, S. 217, 477, 988. — Schleip, Naturf.-Vers. Kassel 1903; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**. — Schoenborn, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 286. — *Stäubli*, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 24; 1917, Nr. 35; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**; Vierteljahrsschr. d. Naturf.-Ges. Zürich 1905; Kongr. f. inn. Med. 1905; *Trichinosis, Monogr.* Wiesbaden 1909. — Stransky, Prag. med. Wochenschr. 1897, S. 597. — Thayer, Lancet 1897, S. 787. — Van Cott u. Lintz, Journ. of the Americ. med. assoc. 1914, S. 680. — Worthington, Herrick a. Janeway, Arch. of internal med. 1909.

X. Echinokokkus.

Bei Echinokokkus ist Eosinophilie in einer großen Zahl von Fällen sichergestellt und Fehlen sehr selten. Mithin ist die Blutuntersuchung für die Differentialdiagnose von bedeutendem Wert, besonders auch bei Durchbruch des Echinokokkus in die Gallenwege oder ins Peritoneum, unter welchen Umständen besonders hohe Werte auftreten.

Hohe Werte der Eos. traf Sabrazès, 11,8, 17% und bis 1584 in absoluten Zahlen. Memmi 7—20%, Seeligmann und Dudgeon 57%, Ramsay als höchste Zahl unter 9 Fällen 28% (s. manche Zahlen unter Literatur). Tuffier fand die Reaktion konstant; gefehlt hat aber eine Vermehrung bisher in Beobachtungen von Bezançon et Weil und Gouroud, in 3 Fällen von Bloch, ferner bei Ribera, Dévé (8 mal), Welsch (5 mal). Die Ursache dieser Abweichung von der Regel ist aus den Publikationen nicht ersichtbar. In eigener Beobachtung bestand mäßige Vermehrung der Eos., von denen einzelne Granula noch eine leicht basophile Komponente besaßen.

Mitunter ist auch eine leichte Leukozytose bei Echinokokkus gefunden worden. Eiterung reduziert nach Sabrazès die Eosinophilie, unterdrückt sie aber selten; selbst bei längerer Dauer der septischen Eiterung traf er noch 1,9—0,7% Eos.

In eigener Beobachtung zeigte ein kleiner gangränös gewordener Herd eines Lungenechinokokkus bei sehr guter Abgrenzung in der Lunge, sehr geringen Fiebern und mäßiger Eiterung folgende Befunde:

9. IX. 1921: L. 11 500, Eos. 4%, N. $71^1/_2$%.
21. X. 1921: L. 7200, Eos. 3%, N. 64%.
28. I. 1922: L. 5700, Eos. 3%, N. 71%.
3. III. 1922: L. 7750, Eos. 1,5%, N. $68^1/_2$%.
6. VII. 1922: L. 9600, Eos. 1,4%, N. 83,4%.
17. IX. 1922: L. 9650 Eos. 0,8%. N. 74,4%.

Bei Cysticercus im Zentralnervensystem mit epileptiformen Anfällen fand Waterhouse 38% Eos. und bei einem zweiten Fall mit 11% Eos. diese Zellen auch im Lumballiquor, ebenso auch Grund.

Literatur: Achard et Clerc, zit. bei Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Achard et Laubry, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1901. — Augier, Fol. haematol. **9**. 128 (Eos. 57%; nach Operation 1%). — Barling a. Welsh, Lancet 1. X. 1910. — Bezançon et Weil, s. Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bloch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 29. —

Boidin, Semaine méd. 1908. — Chauffard et Boidin, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 13. XII. 1907 (38% Eos.). — Dargein et Tribondeau, Cpt. rend. de la soc. de biol. 16. XI. 1901. — Desoil, Cpt. rend. de la soc. de biol. 15. V. 1914. — Dévé, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1. VII. 1905. — Gouraud, Soc. anat. 10. I. 1902. — Grund, S. 169. — Manolescu, Fol. haematol. **9**, 128 (Eos. 25,4%). — Memmi, Ital. Kongr. f. inn. Med., Pisa 1901. — Pewny, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 402. — Ramsay, Fol. haematol. 1906, S. 626. — Reich, Beitr. z. klin. Chirurg. **41**. 1904. — Ribera y Sans, Fol. haematol. **2**, 353. — Rosello, Cpt. rend. de la soc. de biol. 9. XI. 1907. — Sabrazès, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 553; Fol. haematol. **12**, 202. — Sabrazès, Laffargue et Muratet, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 9. III. u. 8. IX. 1907; 4. VI. 1911. — Sabrazès et Muratet, Cpt. rend. de la soc. de biol. 26. VI. 1906; Réunion biol. Bordeaux 7. IV. 1907; Fol. haematol. **5**, 489; Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 14. IV. 1907 (Eos. 20%). — Santucci, Fol. haematol. 1906, S. 628. — Seeligmann a. Dudgeon, Lancet 21. VI. 1902. — Tuffier, Valeur sém. de l'examen du sang en chirurgie. Paris 1904. — Tuffier et Milan, Semaine méd. 26. VI. 1901. — Wagner, Zentralbl. f. inn. Med. 1908, Nr. 6 (64% Eos. bei 13 000 bei Ruptur). — Waterhouse, Fol. haematol. **15**, 193. — Welsh a. Barling, Scott. med. journ. 1907. — Wilhelm et Delvol, Cpt. rend. de la soc. de biol. 12. II. 1910 (Eos. 60%, nach Operation 2%).

Maligne Tumoren.

Abbildungen und Erklärungen: Carcinosis med. ossium Taf. XX.

Der Einfluß maligner Geschwülste auf das Blut ist in der großen Mehrzahl der Fälle deutlich. Besonders sind es Karzinome des Verdauungstraktus und der Genitalien, nicht aber die Ösophaguskarzinome, die zu Anämie führen. Dabei fällt die Störung der Erythropoese am auffälligsten in die Augen; indessen ergibt eine genauere Analyse auch in der Bildung der L. bedeutende Abnormitäten.

Folgende Momente erzeugen anämische Zustände:

1. Toxine des malignen Tumors, die einen schädlichen Einfluß auf die Erythropoese im Knochenmark entfalten, wohl die wichtigste Ursache der Anämie; denn öfters fehlen alle anderen im folgenden erwähnten Gründe, und findet sich hochgradige Blutarmut selbst bei kleinem und nicht zerfallenem Karzinom.

Roeßingh hat in eingehenden Studien bei Karzinom keine Zeichen von Blutzerfall im Serum gefunden und ebensowenig in den Organen als Siderosis, außer bei besonderen Komplikationen, und auch dann nur selten. Diese Befunde sprechen daher, wie ich immer angenommen hatte, am wahrscheinlichsten für Hemmung der Zellbildung im Knochenmark und gegen Zellzerstörung.

2. Blutungen, durch Zerfall des Tumors und Arrosion von Gefäßen.
3. Sekundärinfektionen, durch Zerfall des Tumors begünstigt.
4. Zerstörung der Erythropoese, durch Markmetastasen.

Schwere der Anämie: Eine gewisse Anämie tritt bei der Mehrzahl der malignen Tumoren auf, und häufig ist der Grad ein beträchtlicher, mitunter ein enormer. Indessen gibt es Beobachtungen, in denen während des ganzen Verlaufes eine Verminderung der R. sich nicht oder doch sehr spät ausbildet, besonders bei Dyspnöe und Bluteindickung.

Ich habe sogar bei Knochenmarkskarzinosis 100% Hb. gefunden und bei Karzinom der Kardia 7,0 R. und 100% Hb. So traf auch Cabot unter 72 Magenkarzinomen 34 mal mehr als 4,0 R. und 19 mal mehr als 5,0. Bei Rektumkarzinom mit großen Lebermetastasen fand ich 5,5 R. und 85 Hb. Allein auch in diesen Fällen handelte es sich doch wenigstens um eine Abnahme des Hb., die nahezu gar nie gefehlt hat.

Am meisten wird eine Verschlechterung der Blutmischung vermißt bei Ösophaguskarzinom, bei stark behinderter Flüssigkeitsaufnahme.

v. Noorden fand bei Ösophaguskarzinom Trockenrückstände von 26,5 und 27,3% (normal 21—22%). Hier verdeckt die Eindickung des Blutes infolge ungenügender Wasseraufnahme die bestehende Anämie. Es liegt Oligämie vor (Leichtenstern, v. Noorden, Patrigeon). Auch bei Dyspnöe infolge von Larynxkarzinom traf Labbé hohe Erythrozytenwerte.

Die Anämie bei Karzinom ist stets eine sekundäre, mit weitaus stärkerer Verminderung des Hb. gegenüber der R.-Zahl, also mit niedrigem F.-I., kleinen und blassen Zellen, und dieser Charakter der Blutarmut bleibt *selbst in extremsten Graden der Blutarmut* deutlich.

Häufig kann man Hb.-Werte bis 20%, aber dabei R.-Zahlen über 2,0 antreffen. Noch tiefer geht die Anämie in folgenden eigenen Beobachtungen: Klinisch latentes Magenkarzinom, 50jähriger Mann. Hb. 12, R. 1,02, L. 14 200. Tod $^1/_2$ Jahr später. 62jähriger Mann, Magenkarzinom latent bis zur Sektion. Hb. 10, R. 0,84, L. 10 000. Tod 3 Tage später. In beiden Fällen keine Spur des embryonalen Typus der Erythropoese. Hayem, Pyloruskarzinom, R. 0,888, F.-I. 0,45, also Hb. ca. 8%.

Bei starker Blutregeneration sehen wir freilich auch eine gewisse, stets jedoch mäßige Zahl von Makrozyten (meist polychromatisch) und größere kernhaltige R. (Makroblasten); der Gesamtcharakter der sekundären Anämie bleibt aber durchaus ausgesprochen.

Erst bei *Karzinosis des Knochenmarkes* gewinnt das rote Blutbild, aber auch nur dieses, gewisse Züge der embryonalen, aber nur der spätembryonalen Blutbildung, indem sogar zahlreich Makrozyten auftauchen, Makroblasten neben zahlreicheren Normoblasten nicht vermißt werden und der F.-I. 1,0 erreicht oder überschreitet.

Diese Erkrankungen sind es, die zu der irrigen Auffassung geführt haben, es komme bei Karzinom auch das Blutbild der perniziösen Anämie vor. Indessen sind diese Fälle stets sehr leicht:

1. durch starke Leukozytose mit oft zahlreichen Myelozyten;
2. durch andauernd ganz ungewöhnlich hohe Zahl der Erythroblasten;
3. durch Überwiegen der Normoblasten über die Makroblasten und durch starke Polychromasie der Makrozyten scharf abzugrenzen und in ihrer Besonderheit zu erkennen.

Wer mit diesen Bildern nur einigermaßen vertraut ist, wird sofort die perniziöse Anämie ausschließen und direkt Karzinosis des Knochenmarkes diagnostizieren. In eigenen Beobachtungen stellte ich sofort die richtige Diagnose, selbst bei klinisch latentem Karzinom, oder einmal sogar lediglich aus der Betrachtung der Blutpräparate von Taf. X (20), ohne Kenntnis von Anamnese und Befund.

45jähriger Mann. Seit 3 Monaten „Ischias". Abmagerung, unbestimmte, aber auch lokalisierte Knochenschmerzen, Dyspepsie, Blässe, Fieber, Leber vergrößert. Zuletzt zunehmende Abmagerung, Blässe und Knochenschmerzen. Bisherige Diagnosen: Leberzirrhose, Spondylitis tuberculosa, Ulcus ventriculi (zuletzt Blut erbrochen). Perniziöse Anämie.

Befund: Große Leber, etwas Aszites, Knochenschmerzen, Abmagerung. Hb. 46, R. 2,168, L. 6000, Normoblasten 255, Makroblasten 45, Myeloz. 10%, F.-I. 1,06, öfters Makrozyten.

Hierher Beobachtungen von Arneth, Ascoli, Bloch (Spindelzellensarkom), Braun, Dieballa (Sarkom), Epstein, Frese, Gerhardt, Harrington, Hirschfeld, Houston, Kast, Kurpjuweit, Levy, Luzzatto, Micheli, Oberndorfer, Oerum, Parmentier und Chabrol, Reichmann, Rotky, Le Roy, Sailer und Taylor, Schleip, Stempelin, Stiénon, Thue, Vidré und Ward, bei denen ja öfters an Biermersche Anämie gedacht worden ist, die Blutbefunde aber so stark abweichen, daß man Biermersche Krankheit sofort ausschalten kann, schon weil das Gesamtbild durchaus abweicht.

Zu berücksichtigen ist freilich das Vorkommen ähnlicher Blutbilder unter anderen Umständen z. B. bei Kinderanämien, Sepsis und Leukämien.

So erzeugen wohl stets einige kleine, leicht zu übersehende oder erst mikroskopisch nachweisbare Karzinommetastasen im Knochenmark in dem typischen Bilde der sekundären Anämie die wenigen Makrozyten und Makroblasten.

Wie sehr dem Karzinom an sich lediglich die sekundäre Anämie zukommt, zeigt z. B. die Untersuchungsserie von Baradulin, der unter 81 Untersuchungen nur 3mal F.-I. = 1,0 und 1mal bei extremer Anämie (vielleicht wegen der Schwierigkeit der genauen Hb.-Ermittlung) F.-I. über 1,0 fand. Auch alle seine Sarkomfälle zeigen erniedrigte Färbeindizes.

Ebenso haben die 20 Fälle von Oswald Müller nie erhöhte F.-I. Conti und Rossi verzeichnen unter 40 Fällen 7mal Normoblasten, 1mal „Megaloblasten" und nur einen F.-I. über 1,0. Mouisset berichtet stets von niedrigem F.-I. (bis 0,4; Blanc sogar 0,22) und erklärt, dies habe „une importance de premier ordre". Hirschfeld erklärt auf Grund

sehr ausgedehnter Erfahrung, beim Karzinom nie ein anderes als das typisch sekundär anämische Blutbild gesehen zu haben, und dasselbe kann ich von über 100 eigenen Befunden sagen.

Die Blutarmut ist in Frühstadien gewöhnlich noch recht gering. In manchen Fällen freilich bildet gerade die Schwere der Blutveränderung das erste klinische Symptom. Bei den klinisch manifesten Erkrankungen ist die Anämie gewöhnlich eine mittlere. Zumeist geht die Reduktion der R. auf 3—2 Millionen, und diejenige des Hb. auf 40—25%. In Spätstadien fallen die Werte öfters, doch nur in der kleinen Minderzahl der Erkrankungen, bis auf 1,0 R. und unter 20 Eb. herab.

Als große Seltenheiten sind jene Formen anzusehen, in denen Zahlenwerte unter 1 Million erreicht werden, so Clerc und Gy, R. 0,65, Hb. 7, Engel 0,4 und (20?) Hb.; Grawitz 0,5 und 0,78, Hanot et Gilbert 0,6 R.; eigene Beobachtung 0,84; Hayem 0,888; Rinck 0,9 bei 22 Hb.; Rotky, Carc. med. oss., zuletzt R. 0,75 und Hb. 14; Frese, Carc. med. oss., zuletzt R. 0,8, Hb. 13 und (2. Fall) R. 0,681, Hb. 12; Groß, R. 0,84; Cabot verzeichnet unter 72 Fällen nur 4 unter 2,0 R. und keinen unter 1,0. Auch Baradulin hat in seiner großen Serie keine R.-Zahl unter 1,0.

Der Ort der Krebslokalisation ist für die Anämie von deutlichem Einfluß. Abgesehen von der Metastasenbildung im Knochenmark, führen Magen- und Darmkrebse gewöhnlich zu hochgradiger Blutarmut, sogar in jenen Fällen, die klinisch gar keine anderen als anämische Symptome aufweisen (anämische Form des Magenkarzinoms: Kayem, im Gegensatz zu kachektischer) und Komplikationen fehlen.

Die R. zeigen viele Veränderungen. Blasse R. sind ungemein häufig, ebenso kleine Zellen. Polychromasie und basophile Punktierung sind recht häufige Erscheinungen. Die Poikilozytose ist stark bei hochgradigen Formen der Blutarmut. Vereinzelt finden sich Normoblasten oder Zellen mit Kernresten. Große Erythroblastenzahlen sind Zeichen der Knochenmarkskarzinosis.

Trotz enormen Tiefstandes der Erythrozytenwerte kann auch bei Karzinom infolge besserer Ernährung, Beseitigung von Stenosen, Aufhören von Blutungen, die Erythrozytenzahl wieder ansteigen und die Anämie sich bessern; so in einer Beobachtung von Hayem: 0,888 am 29. I. Anstieg nach Aufhören der Blutungen bis 2,8055 am 2. III. und 2,405 am 28. III., 3 Tage vor dem Tode. Derartige Fälle sind jedoch sehr selten. Ich selbst beobachtete den Wiederanstieg von 1,02 auf 1,574, ferner wiederholt erhebliche Hb.-Zunahmen.

Die Zahl der Blutplättchen ist bei Karzinom immer hoch. Nach Hayem bilden nur die letzten Lebenstage eine Ausnahme dieser Regel.

Die *Serumfarbe* ist oft extrem blaß, manchmal aber durch starken Gehalt an Bilirubinderivaten dunkelgelb (eigene Beobachtungen s. Arbeit Loebner). In diesen Fällen eines dunklen Serums fällt jedoch (Roessingh) die Diazoreaktion nach Hijmans van dem Berg nur bei indirekter Reaktion positiv aus, so daß wohl immer Lebermetastasen vorliegen.

Der *Eiweißgehalt* des Serums ist fast immer erheblich vermindert; dabei nehmen, wie ich in der Arbeit Löbner habe zeigen lassen, die Globuline zu. In zweifelhaften Fällen sprechen Hydrämie und Globulinvermehrung um so gewichtiger für Karzinom, je ausgeprägter diese Befunde sind.

Leukopoese bei Karzinom. Erhöhte Werte der L. gehören oft zum Bilde maligner Tumoren; immerhin verlaufen manche Karzinomfälle dauernd ohne Leukozytose, ganz selten (eigene Beobachtung) sogar mit erniedrigter L.-Zahl. Der Ursachen, warum L. in vermehrter Zahl im Blute kreisen, gibt es mehrere. Einmal spielen toxische Momente mit, dann bei ulzerierten Karzinomen die Sekundärinfektionen, endlich werden starke Leukozytosen durch Metastasen im Knochenmark ausgelöst.

Gerade latente Karzinome mit hochgradiger Anämie pflegen fast regelmäßig mit hoher oder doch ansehnlicher Vermehrung der L. zu verlaufen. Eine Ausnahme bilden die Endstadien vor dem Tode, in denen die Leukozytose öfters gering wird. Im übrigen kann man starke Schwankungen in den Zahlen beobachten.

Die Vermehrung ist fast immer eine solche der N.

Einzelne Autoren berichten auch von starker Zunahme von mononukleären Zellen, besonders in den Fällen von Knochenmarkskarzinom, so Sailer und Taylor, 46% Mononukleäre bei 45 000 L.; Braun über 50% von 10 700 L. Hier handelt es sich aber um Ausschwemmung von Myeloblasten, wie ich mich in einem Falle mit Sicherheit überzeugen konnte.

Bezançon und Labbé nehmen eine Lymphozytose infolge von Lymphknotenreizung an und stützen sich namentlich auch auf histologische Drüsenstudien. In initialen Fällen dürfte dies vorkommen. Je mehr aber das Karzinom fortgeschritten ist, und je mehr es Lymphknoten zerstört hat, desto auffallender ist die bedeutende Reduktion der $\mathcal{L}$., die in allen meinen zahlreichen Beobachtungen hervortritt. Auch Tuffier et Milian, Hartmann, Silhol geben eine initiale Lymphozytose an.

Die Monoz. sind so gut wie regelmäßig erheblich vermehrt.

Eosinophile sind vereinzelt vermehrt getroffen worden. Derartige Beobachtungen machte ich besonders in Frühstadien. Histologisch kann man ganze Nester in der Umgebung von Krebsknoten finden. In den kachektischen Stadien ist eine Verminderung der Eos. zumeist ausgesprochen.

Myelozyten kommen bei stärkeren Leukozytosen oft vor; geradezu zahlreich und wegleitend sind sie bei Knochenmarkskarzinosis.

So konnte ich einmal 10% neutrophiler Markzellen, Kurpjuweit 17% entdecken. Ganz auffällig war mein Befund in der von Vidré mitgeteilten Beobachtung von Knochenmarkskarzinose: 100 Hb., Rote fast normal, L. 18 080, neutrophile Myeloz. $16^3/_4$, Myeloblasten $1^3/_8$, N. $62^3/_8$%, so daß an akute myeloische Leukämie gedacht wurde (s. S. 383). Auch Hirschfeld (1915) berichtet von einer Erkrankung, bei der wegen der dauernden Anwesenheit von Myelozyten und myeloischer Milzpulpa (Punktion) lange an aleukämische Myelose gedacht worden ist. Ähnlich Dieballa bei Sarkom: Hb. 41, R. 2,6, L. 112 600, N. 82,8, Eos. 0,7, neutrophile + eosinophile Myeloz. 9,8 + 0,25%, aber Normoblasten ganz spärlich, Domarus (Leukämie, Monogr. S. 423) bei einem Magenkarzinom 96 000 L., 23% Myeloz., viele Normoblasten, keine Myeloblasten.

Es gibt aber auch sehr ausgedehnte Karzinosen des Knochenmarkes *ohne* starke Blutveränderungen.

So nahm ich wegen starker Schmerzen in der Lendenwirbelsäule einige Zeit nach Amputation eines Mammakarzinoms Knochenmarksmetastasen an; das Blut bot aber Hb. 105, Rote ganz normal, auch mikroskopisch. L. 9950, N. 87, Eos. 0,2, Ma. 0,4, Monozyten 6,4, $\mathcal{L}$. 6%. Absolut keine pathologische Formen. Trotzdem bei der Sektion nach 3 Wochen ganz besonders zahlreiche Knochenmetastasen, in der Wirbelsäule sogar eine konfluierende Masse.

In systematischer Verfolgung dieser Fragen hat bei mir Hanhart an 22 Beobachtungen (meist Sektion) gezeigt, daß recht oft trotz vieler Markmetastasen ein erythroblastisch-myelozytotisches Blutbild fehlt. So zeigten 2 Fälle mit mehrfachen Spontanfrakturen nur mäßige Anämie mit 1% Myeloz. und sehr wenigen Normoblasten. Auch das Mark der kurzen Knochen war hier von zahlreichen Metastasen durchsetzt.

Auch Hirschfeld sah im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten 2 mal trotz außerordentlich verbreiteter Metastasen keine nennenswerten Abweichungen des Blutbildes.

Das Problem ist also kein mechanisches, sondern ein *biologisches* und von der Reaktionsfähigkeit des Markes abhängig.

Differentialdiagnose. Hayem hat zuerst betont, wie die schwere Anämie mit sonst unerklärter Leukozytose auf Karzinom hinweise, bereits aber auch schon das gelegentliche Fehlen einer L.-Vermehrung hervorgehoben. Tatsächlich gewährt diese Zunahme der weißen Blutkörperchen sehr wichtige Anhaltspunkte neben dem exquisit sekundären Typus der Anämie. Auch wird man sich erinnern, daß Karzinome nur höchst selten zu R.-Werten unter 1,0, und dann sicher nur durch besondere Momente (Blutungen) und oft

nur vorübergehend, führen, während bei perniziöser Anämie dieser tiefe Stand der Anämie sehr rasch erreicht und bald überschritten wird (s. S. 320 und 322).

Von besonderer Wichtigkeit sind sodann die Befunde der Hydrämie und der Globulinvermehrung.

Weitere Unterschiede geben das Verhalten der Blutplättchen (perniziöse Anämie sehr wenige, Karzinom reichlich) und die große Neigung der schweren Karzinomanämien zu Thrombosen, während bei perniziöser Anämie eine klinisch manifeste Thrombose nie beobachtet ist.

Durch diese Befunde ist es zumeist spielend leicht, jene anämischen Formen latenter Magenkarzinome von perniziöser Anämie abzugrenzen.

Bei den seltenen Formen von Karzinomen mit hohem F.-I., Makrozyten und Makroblasten liegen stets Karzinosen des Knochenmarkes vor, deren Unterscheidung von perniziöser Anämie (S. 320) ausgeführt ist.

Immerhin muß man sich erinnern, daß bei diesen Knochenmarkskarzinomen Erythroblasten- und Myelozytenzahlen nicht parallel zu gehen brauchen. Einzelne Fälle überraschen durch die riesige Zahl der kernhaltigen roten Zellen, haben aber nur mäßige Myelozytenwerte. Viel seltener scheint das Umgekehrte der Fall zu sein.

Viele Autoren sprechen bei jeder schweren Blutarmut von perniziös-anämischem Blutbefund oder von perniziöser Anämie bei Karzinom (z. B. Regnault, Groß, Gärtner, Rinck, Houston, Engel, Sergent et Lemaire, Davidsohn). Analysiert man diese Fälle genauer, so sind sie gewöhnlich sofort durch die ausgesprochen sekundäre Anämie mit niedrigem F.-I. oder durch erhebliche Leukozytose als absolut verschieden vom Blutbild der Biermerschen Krankheit abzutrennen. Nur Unkenntnis des Blutbefundes oder Mißbrauch in der Nomenklatur (jede schwere Anämie sei perniziös) kann zu derartig unrichtigen Bezeichnungen führen.

Die Unterscheidung der Karzinomanämie von anderen sekundären Anämien ist dagegen sehr schwierig und oft hämatologisch nicht möglich.

Speziell das Ulcus ventriculi, ganz besonders die Form mit großem kallösen Ulkus, kann, selbst ohne Hämorrhagien, in manchen Fällen zu schwerster Anämie führen.

Eigene Beobachtung: 24jährige Magd. Großes kallöses Ulkus, Hb. 30, R. 3,376, L. 12 200, später Hb. 15 und 12%, L. 12 800, N. 86%, 115 Normoblasten. 6 Tage später gestorben. Sektion.

Wenn bei einem Patienten mit längerdauernden Magenbeschwerden einige Tage nach der Blutung die Hb.- und R.-Zahlen völlig parallel gesunken sind, so habe ich dies bisher mit Erfolg für Ulkus und gegen Karzinom verwertet. Ein länger bestehendes Karzinom hätte sicher den Hb.-Wert tiefer herabgedrückt. Dagegen ist dieser diagnostische Satz sicher nicht umkehrbar und vorhandener niedriger F.-I. also nicht für Karzinom verwertbar, weil ein derartiger Befund den verschiedensten Ursachen zukommt. Für Ulkusblutung spricht auch rasche und weitgehende Besserung der Anämie.

Früher suchte man aus der Verdauungsleukozytose gewisse Anhaltspunkte zu gewinnen und deutete deren Fehlen für Karzinom (R. Müller, Schneyer, Haßmann, Hartung, Hofmann, Jez, Krokiewicz, Chadbourne, Marchetti, Capps). Davon ist man wegen großer Inkonstanz der Verdauungsleukozytose bei zahlreichen Erkrankungen abgekommen. Außerdem kommt Verdauungsleukozytose bei Magenkarzinom vor, so 3mal auf 37 Fälle von Cabot und 10mal auf 22 Fälle von Osler und Mc Crae.

Literatur über Blutbefunde bei Karzinom (malignen Tumoren).

Alexandre, Inaug.-Diss. Paris 1887. — Arneth, S. 265; Zeitschr. f. klin. Med. **54.** 1904; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76.** — Ascoli, Clin. ital. 1905. — Baradulin, Fol. haematol. A. **9**, 407, Lit.! Wratsch 1908. — Baumgarten, Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **6**, 83 (latentes Prostatakarzinom; Hb. 100, R. 5,2). — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bierfreund, Arch. f. klin. Chirurg. **41.** 1890. — Bizzari, Haematologica **1**, 141. 1920 (wohl Carcinosis med. oss.). — Blanc, Inaug.-Diss. Paris 1901. — Bloch, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 29. — Braun, Wien. klin. Wochenschr. 1896, S. 482. — Cabot, Americ. journ. 1900; Lehrbuch. — Capps, Boston med. a. surg. journ. 4. XI. 1897. — Cartolari, Gazz. d. osp. e d. clin. 1920, S. 86. — Clerc et Gy, Bull. et mém. de la soc.

méd. des hôp. de Paris 1909; Arch. des malad. du cœur 1909, S. 223. — Conti e Rossi, Fol. haematol. **10**, 279. — Daland, Fortschr. d. Med. 1891, Nr. 20. — Davidsohn, Verein f. inn. Med. 5. I. 1905. — Dehio, Petersb. med. Wochenschr. 1891, Nr. 1. — Dieballa u. Entz, Fol. haematol. A. **15**, 59. 1913. — Donati, Fol. haematol. 1904, S. 548. — Dunin, S. 265. — Einhorn, Inaug.-Diss. Berlin 1884. — Eisenlohr, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **20**. 1877; **45**. 1889. — Epstein, Zeitschr. f. klin. Med. **30**. 1896. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1905. — Escherich, Berl. klin. Wochenschr. 1884, S. 145. — Ewing, Lehrbuch. — Frese, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **68**. 1900. — Freund, Wien. med. Bl. 1885, Nr. 9 u. 36; Kongr. f. inn. Med. 1889. — Gerhardt, S. 265. — Goetsch, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1906. — Grawitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 51; Lehrbuch. — Groß, Münch. med. Wochenschr. 1903. — Gruner, Exact diagn. latent cancer. London, Br. med. J. 1919, S. 506. — Haeberlin, Münch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 22. — Halla, S. 490. — Hamel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. 1900. — Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. **21**. 1892. — Harrington a. Kennedy, Lancet 8. II. 1913. — Harrington a. Teacher, Glasgow med. journ. 1910. — Hartmann, Americ. journ. **162**, 201. 1921 (perniziöse Anämie statt Karzinom diagnostiziert!). — Hartung, Wien. klin. Wochenschr. 1895, S. 697. — Haßmann, Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 27. — Hayem, Lehrbuch; Arch. gén. de méd. 1904, S. 2463; Méd. mod. 1897, S. 161; Presse méd. 1898, Nr. 71. — Helmreich, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 15 (keine Megaloblasten! Makroblasten!). — Henry, Arch. f. Verdauungskrankh. **4**. 1898. — Hirschfeld, Fortschr. d. Med. 1901, Nr. 29; Dtsch. Klin.; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 27—29; Fol. haematol. A. **9**, 30; in Kraus u. Brugsch **8**, 314. 1915. — Hofmann, Zeitschr. f. klin. Med. **33**. — Houston, Brit. med. journ. 1903, S. 1257. — Jaksch, Kongr. f. inn. Med. 1893. — Jez, Wien. med. Wochenschr. 1898, S. 653 — Kappis, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 18. — Kast, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **76**. 1903. — Keith, Practitioner 1912. — Königsfeld, Med. Klin. 1915, Nr. 23. — Krokiewicz, Arch. f. Verdauungskrankh. **6**. 1900; Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 37. — Kurpjuweit, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903; Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 21. — Laache, Anämie. Christiania 1883. — Labbé, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1903, Januar; Journ. des pract. 31. V. 1902. — Laker, Wien. med. Wochenschr. 1886, Nr. 18. — Lang, Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902. — Leichtenstern, Untersuchungen usw. Leipzig 1878. — Lemaire, Arch. des malad. du cœur 1912, S. 799. — Lenzmann, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 488. — Limbeck, Lehrbuch. — Levy, Fol. haematol. A. **9**, 38 (Fall 1 wohl hierher). — Loebner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**; Inaug.-Diss. Tübingen 1918. — Loeper, Progr. méd. 1921, S. 244. — Luksch u. Stefanowitsch, Fol. haematol. **5**, 13. 1907. — Lussana, Differentialdiagnose zwischen perniziöser Anämie und latentem Carc. vent. Bergamo 1909. — Luzzatto, Morgagni 25. IV. 1908; Acc. di med. Parma 28. II. 1908. — Malassez, Progr. méd. Paris 1884, Nr. 28. — Marconellcs, Inaug.-Diss. Paris 1910. — Ménétrier et Aubertin Arch. gén. de méd. 1902; Semaine méd. 1902, S. 290. — Micheli, Morgagni 1907, S. 401. — Moewes, Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 298. 1920 (Lymphozyten, diagnostischer und prognostischer Wert). — Moracwezski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**. — Mouisset, Rev. de méd. 1891, S. 885. — Mouisset et Tolot, Rev. de méd. 1902. — Muir, Journ. of anat. a. physiol. **25**. 1891. — Moutier, Arch. gén. de méd. 1906. — Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. **17**. 1889. — Oswald Müller, Inaug.-Diss. Berlin 1909. — R. Müller, Prag. med. Wochenschr. 1890, Nr. 17. — Neubert, Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — v. Noorden, Charité-Ann. **16**. 1891; Pathologie des Stoffwechsels, S. 461; Med. Klin. 25. X. 1908. — Oberndorfer, Ärztl. Verein München 9. II. 1910. — Oerum, Fol. haematol. **1**, 766. — Oppenheimer, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 42. — Osler a. Mc Crae, New York med. journ. **71**. — Osterpey, Berl. klin. Wochenschr. 1892, S. 271; Inaug.-Diss. Berlin 1892. — Parmentier et Chabrol, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 5. VIII. 1909. — Patrigeon, Inaug.-Diss. Paris 1877. — Pée, Inaug.-Diss. Berlin 1890. — Petit et Merle, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 8. V. 1908. — Potain, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1888, Nr. 57. — Regnault, Inaug.-Diss. Lyon 1904/05, Nr. 117. — Reich, Beitr. z. klin. Chirurg. **41** u. **42**. — Reichmann, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1953. — Reinbach, Arch. f. klin. Chirurg. **46**. 1893. — Reinert, S. 258. — Rencki, Arch. f. Verdauungskrankh. **7**. 1901. — Rieder, S. 258. — Rieux, Rev. de méd. 1920, S. 505 (Knochenmark-Karzinom). — Rinck, Inaug.-Diss. Jena 1903. — Rindfleisch, Verhandl. d. phys.-med. Ges. Würzburg **37**. 1905. — Roeßingh, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 310. 1922. — Roman, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**. — Rotky, Prag. med. Wochenschr. 1906, Nr. 3. — Le Roy et Briggs, Sarkom. Arch. of internal med. **7**. 1911. — Roznowski, Zeitschr. f. klin. Md. **81**. — Sailor a. Taylor, Arch. of internal med. **6**, 404. — Schaper, Inaug.-Diss. Göttingen 1891. — Schneider, Inaug.-Diss. Berlin 1888. — Schleip, Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 1906; Atlas S. 122. — Schneyer, Zeitschr. f. klin. Med. **27**. — Schur u. Löwy,

Zeitschr. f. klin. Med. **40**, 412. 1900. — Scott, Americ. journ. 1903. — Sergent et Lemaire, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 23. X. 1903. — Silhol, Rev. de chirurg. **6**. 1901; 1903, S. 1624. — Simon et Spillmann, Réunion biol. Nancy 1907; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1908, S. 822, 824. — Sisto, Rif. med. 1907, Nr. 43. — Sörensen, Kopenhagen 1876. — Soupault et Labbé, Rev. de méd. 10. II. 1900. — Stempelin, S. 338. — Stiénon, Soc. d'anat. et pathol. Brüssel 19. II. 1909; Journ. de méd. Bruxelles 1909, S. 209. — Strauer, Inaug.-Diss. Greifswald 1893. — Strauß u. Rohnstein, S. 295 — Szecsi, Zentralbl. f. Bakteriol. usw. **54**, 128, Beih. — Thiel, Ziegl. Zentralbl. 1907, Nr. 9. — Thue, Fol. haematol. **4**, 264, Suppl. — Tuffier et Milan, Assoc. franç. chirurg. 1901, Oktober; Soc. de anat. 1902, Oktober. — Vaquez et Laubry, Presse méd. 6. V. 1903. — Vidré, Inaug.-Diss. Zürich 1911. — Villebrun, Thèse de Paris 1904. — Waledinsky, Fol. haematol. **12**, 184; **16**, 70; Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1608. — Ward, Lancet 18. VI. 1910; 8. III. 1913. — Weinberg, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 826. — Wolownik, Zeitschr. f. klin. Med. **56**. 1905. — Zumpe, Strahlentherapie **12**, 696. 1921.

Ödemkrankheit.

Bei dieser Kachexie sind zahlreiche Blutbefunde verzeichnet worden. Nach Jansen (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 144. 1920) entsteht Anämie bis 60% mit hohem F.-I., sogar bis 1,5, Leukopenie, Eiweißabnahme im Serum.

Verkürzung der Gerinnung auf $2^1/_2$—$3^1/_2$ Minuten.

Andere trafen eher R.-Zunahme.

Leukopenie scheint bei fast allen Prüfungen gefunden zu sein.

Vergiftungen und Blutgifte.

Eine große Zahl chemischer Substanzen hat so ausgesprochene Einwirkungen auf die R. und die Erythrozytenbildung, daß man von Blutgiften spricht. Die Wirkung dieser Körper ist eine verschiedene, und man kann, obwohl mehrfach der Einfluß der giftigen Stoffe gleichzeitig nach verschiedenen Richtungen sich äußert, und bei Tieren z. B. bald nach der einen, bald nach der anderen Seite ausfällt, etwa folgende Gruppen auseinanderhalten:

I. Globulizide Gifte.

Die Lebensdauer der Erythrozyten wird abgekürzt. Die Zellen gehen im retikulo-endothelialen Apparat zugrunde, und als Zeichen des Zerfalls findet man große Mengen Schlackeneisen (Hämosiderosis). *In der Blutbahn* selbst sind die R. nicht zerstört worden und haben *keine uns heute darstellbaren Veränderungen* erlitten.

Wenn im Blut dabei Poikilozytose, Polychromasie, basophile Punktierung gefunden werden, so sind das *indirekte Giftwirkungen*, wie besonders die Normoblasten zeigen, Reaktionen des Knochenmarks, wie für die basophile Granulierung früher (S. 122ff.) eingehend ausgeführt worden ist. Diese Veränderung und ebenso die Hyperchromie der R. (s. S. 106 und 110) haben mit direkten intrakapillären Gifteinflüssen absolut nichts zu tun.

Im Sinne globulizider Giftwirkung äußern sich vor allem die Toxine der Infektionskrankheiten, die Giftstoffe maligner Tumoren und von chemischen Stoffen vor allem das Blei.

Bleivergiftung.

Die auffallende Blässe der Bleiarbeiter beruht in der Regel nicht auf Anämie, sondern auf Gefäßkontraktionen, und unzählige Male habe ich mich überzeugt, daß Hb.- und R.-Zahl vollkommen normal sind, mithin eine Scheinanämie vorliegt. Gegen Oligämie zeugt der sehr gute Blutgehalt der Schleimhäute und der Retina.

Bei länger dauernden und schweren Vergiftungen sieht man häufig Anämien, die vor allem durch eine erhebliche Hb.-Abnahme sich verraten. In

schweren Erkrankungen nehmen R. und Hb. ab, der Farbstoff aber regelmäßig in weit stärkerem Grade.

Die Schwere der Bleianämie belegt ein tödlicher Fall von Wolff mit 40% Hb., wenigen Normoblasten, keinen basophil punktierten R. and neutrophiler Leukozytose. Andere Angaben der Literatur lauten auf 3,5 R. mit 19 000 L. und 0,5% kernhaltigen Roten (Becker), 3,7 und 3,2 R. (Malassez 1874), 3,4 und 2,2 R. (Limbeck).

Unter mehr als 200 Bleivergiftungen sind meine tiefsten Werte:

49jähriger Mann, chronische Erkrankung mehrere Monate, dann bald wieder akute Kolik, enorm schwer: Hb. 50% (3 Tage vorher 45%), O_2Cap. 49%; R. 2,832, L. 12 800, Myeloz. 0,7 und Normoblasten 2,8% (auf 1000 L. berechnet).

50jähriger Mann, Rezidiv einer akuten Kolik nach Beschneiden einer Bleikugel mit dem Taschenmesser: Hb. 69%, R. 3,42, F.-I. 1,0, L. 14 200, $\eta = 4{,}2$, $\eta_1 = 2{,}25$.

Nie entsteht das Bild der perniziösen Anämie (s. S 303. Über solche Beobachtungen von Grawitz und Becker s. 2. Aufl.

Morphologische Veränderungen der R. sind bei Bleiintoxikationen häufig, manchmal selbst ohne Anämie. Besonders diagnostisch wertvoll ist das Vorkommen der basophil punktierten R.

Da indessen diese Zellen auch bei vielen anderen Patienten, ja in geringer Menge nach den Untersuchungen von P. Schmidt und Trautmann sogar bei Gesunden vorkommen (unter 110 Gesunden 2 mit mehr als 100 punktierten R. auf 1,0 R.; genau so der Befund von Trautmann, der bei 21% der Gesunden basophile Punktierung fand, aber nur bei 2% mehr als 100 auf die Million und, wie S. 127 ausgeführt, schon nach Genuß von Blutwürsten), so kann nur eine größere Zahl im Zweifelfalle diagnostisch ausschlaggebend sein. Auch müßte das Fehlen von Anämie verlangt werden, weil bei jeder Blutarmut basophil gekörnte R. auch ohne Bleieinfluß gefunden werden.

Auch *gesunde Leute*, die *mit Blei umgehen*, besitzen oft, aber keineswegs konstant, in mäßiger Zahl diese veränderten Blutkörperchen, mitunter freilich nur in sehr geringer Menge.

P. Schmidt traf bei 546 Arbeitern aus Bleibetrieben 72,9% ohne basophile Punktierung, bei 17,9% bis 100 und bei 9,2% über 100 veränderte Zellen auf 1,0 R. Von 301 Arbeitern ohne klinische Symptome der Bleivergiftung zeigten immer noch 5,9% mehr als 100 punktierte R. (gesunde Bleiträger). Van Embden und Kleerekoper trafen bei 97 Arbeitern aus Bleiweißfabriken bei allen 92 im Betrieb tätigen die punktierten R., ferner von 27 Arbeitern in Bleimühlen auch bei 23.

Büsing hat bei einzelnen anscheinend gesunden Arbeitern zweier Fabriken reichlich punktierte Rote getroffen, „in sehr vielen Fällen allerdings im ganzen Präparate bloß 1 oder 2 Exemplare", sogar dann, wenn starker Bleisaum vorlag. Trautmann fand unter 38 Bleiarbeitern ohne Beschwerden 6 mit über 100 punktierten R. auf die Million und verzeichnet folgende Befunde:

	100 Anämische.	100 Gesunde.	233 Bleiarbeiter bei proph. Unters.	60 Maler bei proph. Unters.
keine punktierte R.	86%	79%	43,8%	30,0%
punktierte R. vorhanden . .	14%	21%	56,2%	70,0%
über 100 auf 1 Million	2%	2%	20,6%	33,3%
über 200 auf 1 Million	1%	—	11,2%	21,7%

In der Studie von Schnitter über 283 Arbeiter einer Fabrik zeigten nur 5% weniger als 500 granulierte R. auf 1 Million R., und 4% besaßen mehr als 4000 auf 1 Million R. Überall kamen gleichzeitig polychromatische R. vor. 71 Arbeiter hatten Normoblasten, keiner Megaloblasten; 75% aller Arbeiten hatten basophil punktierte R. und waren gesunde Bleiträger.

Blutuntersuchungen sind daher wiederholt zu prophylaktischen Zwecken empfohlen worden, damit die gefährdeten Arbeiter vor Ausbruch schwererer Vergiftungsphänomene entfernt werden könnten. Aus eigener Erfahrung kann ich den Erfolg dieser Vorschläge bestätigen.

P. Schmidt hält eine Zahl von 100 basophil punktierten auf 1 000 000 R. nach seinen eingehenden Studien für diejenige Grenze, bei der sich die Entfernung der Arbeiter aus dem schädlichen Betrieb als angezeigt erweist. Trautmann will von positivem Befund für gerichtliche Fälle erst bei 300 auf 1 000 000 reden.

Der diagnostische Wert der basophilen Punktierung für die Diagnose der Bleierkrankung galt längere Zeit als ein absoluter.

So schreibt z. B. Grawitz (4. Aufl., S. 753), daß „alle Bleivergifteten in auffälliger Regelmäßigkeit und in großer Zahl punktierte R. aufweisen" und „reichliche basophil punktierte Erythrozyten bei jedem Bleikranken vorkommen, mithin eine sehr wichtige diagnostische Bedeutung haben". Daher bemerkt er (S. 313), „das Blei ist ein schweres Blutgift, wie wir uns in der letzten Zeit aus den ganz konstanten Befunden der massenhaft auftretenden, basophil punktierten R. mit Sicherheit haben überzeugen können".

Leider müssen aber nach meiner sehr großen Erfahrung auf diesem Gebiet (über 200 Fälle) recht erhebliche Einschränkungen gegenüber diesen Sätzen vorgenommen werden.

1. Es ist direkt selten, daß man bei Bleikranken von massenhaft vorhandener basophiler Punktierung sprechen kann. Dies trifft stets nur für starke oder doch erhebliche Anämie zu. Für diese Fälle freilich halte auch ich das reichliche Vorkommen basophiler Punktierung für konstant. Immerhin können auch andere als saturnine Anämien den gleichen Befund zeigen.

2. Für die überaus große Mehrzahl aller Bleierkrankungen gilt für den Anfang wie für die ersten Wochen das recht spärliche Vorkommen basophiler Punktierung bei ungefähr 90—100 Hb. und ca. 4,5—5,0 Millionen R.

Man kann zwar meistens punktierte R. finden; das ist richtig, aber nur ca. 10—20 bei der Durchsicht von 10 Minuten in sehr guten Präparaten, also nur eine recht bescheidene Zahl, sogar weniger, als wenn man einige Tage zuvor Blutwürste gegessen hätte. Immerhin ist auch dieser bescheiden positive Befund noch wertvoll.

In einer nicht kleinen Zahl von klinisch sicheren Bleifällen findet man beim Fehlen einer Anämie keine punktierte oder nur wenige Exemplare, so daß von einem beweisenden Befund nicht die Rede sein kann. Diese Ansicht ist auch durch Sahli (6. Aufl.) bestätigt worden.

Ich habe Fehlen der Punktierung oder äußerst spärliches Vorkommen sogar dann zu verzeichnen, wenn die Urinanalyse Blei ergeben hat, auch dann, wenn ein sehr deutlicher Bleisaum vorliegt.

Diese letztere Beobachtung finde ich bei Durchsicht der Literatur schon von Büsing verzeichnet, und ähnlich schreibt Götzl: Bei 202 Bleiarbeitern mit ausgesprochenen klinischen Symptomen des Saturnismus fehlen „häufig" (!) basophil punktierte R. (von jedem Patienten 4 Präparate untersucht!), selbst bei lange dauernder Beschäftigung mit Blei; als Frühsymptome können sie auftreten, aber auch fehlen. Schon Nates hat in sicheren Bleierkrankungen öfters nur spärliche punktierte R. getroffen.

Mithin ist der diagnostische Wert für zahlreiche Fälle leider ein sehr beschränkter, und es ist hohe Zeit, namentlich im Interesse richtiger Begutachtung, daß der diagnostische Wert der basophilen Punktierung auf das richtige Maß zurückgeführt wird. Es zeigt sich eben auch hier wieder, daß auf *basophile Punktierung* als einem Regenerationsphänomen *nur bei lebhafterer Regeneration* gerechnet werden kann, nicht aber mit Sicherheit bei Fehlen jeder Anämie.

Es wäre auch zu untersuchen, ob bei Hinzutritt bestimmter Komplikationen wie Infektionskrankheiten die Granulation verschwindet. Vor dem Tode hat sie in der Beobachtung von Wolff gefehlt, vollkommen in Übereinstimmung mit den S. 129 geschilderten Ergebnissen der experimentellen Forschung (Sabrazès, Naegeli, Lutoslawski).

In neuester Zeit stellt Schönfeld das Auffinden der basophilen Punktierung diagnostisch an erste Stelle, eine Ansicht, der ich nicht zustimmen kann, da es zweifellose Intoxikationen mit anderen Befunden gibt.

Die Menge der punktierten R. zeigt keine Parallele mit der Schwere der Vergiftung, wohl aber im allgemeinen mit der Anämie. Zu beachten ist auch das zuweilen beobachtete starke Schwanken in den Mengenverhältnissen (Meyer und Speroni, eigene Beobachtungen).

So war einer meiner Bleikranken als völlig arbeitsfähig und klinisch längst beschwerdefrei aus einem Krankenhaus entlassen, zeigte aber wegen mäßiger Anämie noch recht

reichlich punktierte R. Über derartige Befunde verfüge ich eine ganze Anzahl. Erst mit dem erreichten normalen Hb.-Gehalt verschwinden in der Regel die veränderten Erythrozyten, also völlig unabhängig von den klinischen Befunden des Saturnismus.

Neben der basophilen Punktierung ist im Blute der Bleikranken stets auch Polychromasie zu treffen, freilich auch nur unter den gleichen Bedingungen und ungefähr parallel der Punktierung in den Mengenverhältnissen. Fast immer ist die Zahl der polychromatischen R. größer als diejenige der punktierten.

Bei erheblicher Anämie wimmelt es im Blut von polychromatischen und punktierten R., und jetzt trifft man auch nicht selten Normoblasten, Kernreste, Howell-Jollykörper, Ringkörper (mitunter zahlreich) und rote basophile Punktierung. Anisozytose und Poikilozytose fehlen nicht. Megaloblasten habe ich auch bei den schwersten Zuständen vermißt; andere Autoren geben sie an. Das waren sicher Makroblasten.

Die weißen Blutkörperchen zeigen auch bei leichten Fällen eine Tendenz zu bescheidener Leukozytose. Plasmazellen und vermehrte Mastzellen begleiten zumeist die prozentliche Steigerung der N.

Bei stärkerer Anämie findet sich oft, und von vielen Autoren erwähnt, höhere neutrophile Leukozytose, ca. 15 000, und jetzt sind ab und zu einige Myelozyten zu treffen.

Nach Schönfeld ist die morphologische Blutuntersuchung der Prüfung auf Hämatoporphyrin überlegen. Sellers warnt vor prophylaktischer Untersuchung allein nach der basophilen Granulierung, sonst würden Frühfälle übersehen und Gesunde von der Arbeit entfernt.

Literatur über Blutbefunde bei Bleivergiftungen: Agasse, zit. bei Hertz. — Becker, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 35 u. 36. — Boellke, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**. — Bonain, Thèse. Bordeaux 1905. — Bouret, ibid. 1901. — Büsing, S. 129. — Cadwalader, Fol. haematol. **2**, 808. 1905; **3**, 621. 1916 (vitalgranuläre R. bei Blei vermehrt). — Collina, Gazz. d. osp. e d. clin. **32**, 1340. — David, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. — Decastello, Med. Klin. 1913, S. 545. — Van Embden u. Kleerekoper, Lit. S. 129. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1905. — Fiessinger et Abrami, Rev. de méd. 1909, S. 1. — Fiessinger et Peigny, Arch. des malad. du cœur 1900, S. 454. — Frey, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6. — Gilbert, S. 130. — Giudiceandrea, Policlinico 1900, Nr. 23. — Götzl, Ges. d. Ärzte, Wien 10. VI. 1910; Fol. haematol. **10**, 292. — Goodby, Brit. med. journ. 1904, S. 654. — Grawitz, Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1428; 1900, Nr. 9; Lehrbuch; Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 44. — Hamel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. — Hertz, Fol. haematol. A. **10**, 434. — Keil, S. 130. — Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr. 1903, S. 557. — Kupermann, Inaug.-Diss. Zürich 1912. — Lafitte, S. 130. — Limbeck, Lehrbuch. — Majkowski, Inaug.-Diss. München 1904. — Malassez, Gaz. de méd. de Paris 1874, S. 15. — Meyer u. Speroni, S. 130. — O. Moritz, Petersb. med. Wochenschr. 1903, Nr. 50. — Münz, Inaug.-Diss. Königsberg 1916. — *Naegeli, Schweiz. Korrespbl.* **1913**, S. 1483. — Nates, Thèse. Bordeaux 1906. — Pieracivi, Fol. haematol. **3**, 621. — Preti, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1908, S. 52. — Sabrazès, Gaz. hebdom. des sciences méd. de Bordeaux 14. VII. 1907; Fol. haematol. A. **9**, 103. — Sabrazès et Bourret, Gaz. hebdom. de Bordeaux 1901, Nr. 39. — P. Schmidt, Arch. f. Hyg. **63**; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**; Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 46. — Schnitter, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**; Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 711. — Schoenfeld, Kongr.-Zentralbl. **17**, 6 (Frühdiagnose). — Schönfeld, Zeitschr. f. experim. Chemie **17**; Med. Klin. 1913, S. 783. — Schwarz, Med. Klin. 1921, S. 659. — Sellers, Kongr.-Zentralbl. **17**, 165. — Shic, Journ. americ. med. assoc. **76**, 835. 1921. Stadler, S. 130. — v. Torday, S. 130. — Trautmann, S. 130. — Wolff, S. 130.

II. Intoxikationen, die das Hämoglobin chemisch verändern.

Hierher zählen die Blutveränderungen bei CO-, NO-, H_2S- und Blausäurevergiftung, indem infolge stärkerer chemischer Affinität CO-Hb., Schwefelmethämoglobin und Zyanmethämoglobin unter Verdrängung des O aus dem Hb. gebildet werden. Außer durch die klinischen Erscheinungen kann durch Spektralanalyse und durch chemische Untersuchung der Nachweis der Veränderung erbracht werden.

Bei der CO-Vergiftung ist wiederholt Polyglobulie beobachtet worden (Limbeck, 6,6 Mill. R., Reinhold, Münzer); doch ist diese nicht gesetzmäßig oder fällt oft gering aus (Münzer, Roth; s. S. 481 und 482).

Nach Roth fehlen die eosinophilen Zellen konstant.

Bei Schwefelsäurevergiftung hat Reichmann festgestellt: Hb. 68, L. 32 400, N. 56, Eos. 11, Monoz. 22, *L*. 3, Myeloz. 8; bei einem 2jährigen Kinde: Hb. 60, R. 3,24, L. 34 400, N. 73, Eos. 0, Myeloz. 2.

III. Gifte, die das Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln.

Infolge dieser Veränderung wird das Blut braun. Vielfach kommt es zu Hämolyse, also zur direkten R.-Zerstörung. In diese Gruppe gehören Anilin, Phenolkörper, Pyrogallol, Nitrite, Jod, Chlorate usw.

Bei *Kalichlorikumvergiftung* trafen Hirschfeld, Lange und Rieß, Gaisböck, Lehnert, Huber hämoglobinämische Innenkörper und Entfärbung der Erythrozyten. Hirschfeld erwähnt Quellung und Verklumpung der neutrophilen Granula, Kugelkernleukozyten und neutrophile Pseudolymphozyten. Lange traf eine L.-Zahl von 55—20 000 und Erythrozytentrümmer in Monoz. Er sah basophile Punktierung „erst am 3. Tag mit anderen Regenerationszeichen". Ganz gleich lauten die Angaben von Matthes und von Gaisböck.

Brandenburg sah bei Kalichlorikumvergiftung R. bis auf 1,6 sinken. Nebenbei bestand starke Leukozytose. Bei Gaisböck fielen Hb. auf 34, R. auf 2,42, dabei L. 44000 mit viel Myelozyten, auch große Mastmyelozyten.

Nitrobenzolvergiftung mit schwerer Anämie, massenhaftem Auftauchen von Normo- und Makroblasten, hämoglobinämischer Degeneration beschreiben Ehlich und Lindenthal (Zeitschr. f. klin. Med. **30**. 1896), ebenso Waledinsky, Malden, Bondi, Erich Meyer, Gerhardt und Massini, Ziembicki, Roth.

Im Falle von Erich Meyer bestand Leukozytose von 16 000; die R. sanken von 3,88 auf 2,18 und Hb. von 65 auf 54%. Erythroblasten, Polychromasie und basophile Punktierung haben gefehlt.

In der ersten Beobachtung von Gerhardt und Massini erreichte die Anämie mit zahlreichen Makrozyten Werte von R. 1,8 und Hb. 50% am 9. Tage. Normoblasten fanden sich sehr reichlich, „Megaloblasten" sehr spärlich. Es bestand neutrophile Leukozytose von 22 400 mit 2,7% Myelozyten. Nach weiteren 9 Tagen schon 4,0 R. und 98% Hb. In einer zweiten chronischen Vergiftung fehlte die Leukozytose.

Viele experimentelle Blutgiftanämien (s. S. 267) sind von Rieder, Reckzeh, Tallqvist, Bloch, Mosse und Rothmann, Bignami, Schwalbe und Solley, Schauman usw. mit Pyrodin, Pyrogallol, Dinitrobenzol, Toluylendiamin erzeugt worden. Dabei entstanden schwere Anämien mit vielen Reaktionserscheinungen, Normo- und Makroblasten. Regelmäßig wird dabei eine oft sehr starke Leukozytose beobachtet.

Bisher ist es nicht gelungen, auf diesem Wege das volle charakteristische Bild der Biermerschen Anämie zu erzeugen.

IV. Hämolytische Gifte.

Bei dieser Gruppe wird das rote Blutkörperchen zerstört oder die lezithinhaltige Oberflächenschicht gelöst (Albrecht und Hedinger), so daß das Hb. sich dem Blutplasma beimischt. Infolge der Hämoglobinämie kommt es zu Hämoglobinurie. Hämolytisch wirken Saponinsubstanzen, Schlangengifte, Morcheln, Extr. filic. maris, Arsenwasserstoff. Nach Verbrennungen kann bei Tierexperimenten die Zerstörung der Erythrozyten ebenso wie bei der Erhitzung des Blutes auf dem Objektträger wahrgenommen werden, und Hedinger beobachtete auch am menschlichen Blute nach Verbrennungen den gleichen Vorgang.

Ferner wird nach Resorption von Blut, besonders von artfremdem Blute und bei Transfusion schwere Hämozytolyse beobachtet, dann bei zahlreichen schweren Infektionen (Typhus, Scharlach, Sepsis, so beim Fränkelschen Gasbazillus bei Gravidität [Bingold, Weitz, Thormälen]), besonders aber bei Malaria (Schwarzwasserfieber).

Zwei Arsenwasserstoffvergiftungen, durch Joachim mitgeteilt, zeigen zur Zeit der Hämoglobinämie 16 und 18% Hb., 0,71 und 0,8 R. Wegen des Hb. im Serum war der F.-I. 1,5, wurde aber sofort normal mit Verschwinden des Serum-Hb. Zur Zeit der größten Anämie waren enorm viele karyorrhektische Erythroblasten, viel polychromatische und punktierte R. vorhanden neben starker Leukozytose. Schließlich trat mit der Heilung eine posttoxische Eosinophilie ein.

Pollak konnte bei einer akuten Kupfersulfatvergiftung eine Anämie von 20% Hb. und 1,292 R. feststellen mit Normo- und „Megaloblasten". Die Leukozytose war enorm, 62 000, zeigte 8,3% Myelozyten, 18,5% Myeloblasten, 1,5% „Megaloblasten" und 3,5% Normoblasten.

Bei Verbrennungen sind auch hohe Leukozytosen beobachtet bis 50 000 (Beckey und Schmitz, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **31**. 1919).

Paroxysmale Hämoglobinurie.

Unter Hämoglobinurie versteht man einen Zustand, bei dem gelöstes Hb. resp. Methämoglobin im Urin ausgeschieden wird, aber vollständig erhaltene R. fehlen. Diese tritt ein, wenn *große Mengen roter Blutkörperchen in der Blutbahn zerfallen*, während ein Zerfall kleiner Mengen sowie die Resorption selbst größere Blutmengen aus dem Gewebe nicht zur Hämoglobinurie führt. Das pathogenetische Verständnis ist dadurch gegeben, daß selbst das art- und körpereigene Hb., wenn es frei in der Blutbahn zirkuliert, wie ein artfremder und giftiger Körper wirkt; die Hämoglobinurie ist deshalb mit allgemeinen Krankheitserscheinungen verbunden.

Wie groß die Menge des Blutes sein muß, deren Zerfall zum Auftreten von Hämoglobinurie führt, ist nicht bekannt, ja es ist nicht mit Sicherheit erwiesen, ob die ausgeschiedene Hb.-Menge annähernd der zerfallenden entspricht; möglich ist, daß ein kleinerer Teil des ausgeschiedenen Blutes, worauf das Urinsediment mancher Fälle hinweist, erst in den Nieren zerfällt.

Abgesehen von den durch chemische Gifte und durch starke Verbrennungen hervorgerufenen Hämoglobinurien verdienen besondere Beachtung: das *Schwarzwasserfieber* gewisser Malariakranken und

die sog. *paroxysmale Hämoglobinurie.* In der Tierpathologie kommen ähnliche Krankheitszustände vor, so das Texasfieber der Rinder und die schwarze Harnwinde der Pferde.

Beim Schwarzwasserfieber, einem schweren Folgezustand mancher tropischer Malariaformen, ist der Mechanismus des Zustandekommens des Blutzerfalls nicht aufgeklärt. Da bei diesen Kranken Parasiten meist nicht mehr aufgefunden werden können, hat man nach einem spezifischen Hämolysin im Blut gesucht; der einwandfreie Nachweis eines solchen ist aber nicht gelungen; insbesondere ließ sich ein der paroxysmalen Hämoglobinurie analoges Hämolysin nicht finden.

Besser erforscht ist die paroxysmale Hämoglobinurie, deren Anfälle oft unmittelbar aus bestem Wohlbefinden heraus auftreten. In allen Fällen, die in der letzten Zeit beobachtet und mit modernen Hilfsmethoden untersucht worden sind, wird er durch intensive Abkühlung einzelner Körperextremitäten hervorgerufen. Starke Abkühlung der Hände oder Füße genügt, um den Anfall auszulösen. Die meisten derartigen Kranken sind alte Luetiker, deren Blut die Wassermannsche Reaktion aufweist.

Ehrlich hat zuerst nachgewiesen, daß der Ausscheidung des Hb. durch die Nieren eine Hämolyse im abgekühlten Körperteil vorausgeht, und Donath

und Landsteiner haben gezeigt, daß im Blute, auch in der anfallsfreien Zeit, ein Hämolysin vorkommt, dessen Eigenschaften sich von denen anderer künstlich hervorgerufener Hämolysine in einem wesentlichen Punkte unterscheidet. Wie jedes Normal- und Immunhämolysin ist auch das bei paroxysmaler Hämoglobinurie vorkommende komplexer Natur. Der eine Bestandteil, der lösende, ist mit dem Komplement des normalen Blutes identisch und kann durch dieses ersetzt werden; der andere, für die paroxysmale Hämoglobinurie charakteristische, hat die Eigenschaften eines Ambozeptors, der sich an die Erythrozyten bindet. Das Besondere dieses Ambozeptors liegt darin, daß er sich nur in der Kälte an die R. bindet, in der Wärme aber sich wieder von diesen löst.

Der Nachweis des Hämolysins kann auf folgende Weise geführt werden:

Man entnimmt Blut, trennt Serum und Erythrozyten, wäscht letztere 3 mal mit warmer physiologischer Kochsalzlösung, stellt sich eine 5—10 proz. Emulsion der Erythrozyten in Kochsalzlösung her und versetzt bestimmte Mengen mit dem Serum. Die Mischung kühlt man 15—20 Min. in Eiswasser ab und stellt sie sodann in den Brutschrank. Nach 1 Stunde ist bei positivem Ausfall der Probe Hämolyse eingetreten. Erwärmt man das Serum vor dem Zusatz auf 56°, d. h. inaktiviert man es, so bleibt die Hämolyse aus; sie kann aber durch Zusatz normalen komplementhaltigen Serums (Menschenserum oder Meerschweinchenserum) wieder hervorgerufen werden.

Der Versuch kann auch so angestellt werden, daß man die Blutkörperchenemulsion mit dem inaktivierten Serum des Hämoglobinurikers abkühlt und dann erst vor dem Einstellen in den Brutschrank normales komplementhaltiges Serum hinzufügt. Die Hämoglobinurikererythrozyten können durch normale Erythrozyten ersetzt werden.

Analog dem eben geschilderten Vorgang der Hämolyse in vitro kann man sich den im Körper des Hämoglobinurikers sich abspielenden denken: Durch die lokale Abkühlung der Extremitäten wird der vorhandene hämolytische Ambozeptor an die Erythrozyten gebunden und bei Anwesenheit genügenden Komplementes und Wiedererwärmung tritt die Hämolyse ein.

Erich Meyer und Emmerich, Grafe und L. Müller haben gefunden, daß im Anfall ein Verbrauch von Komplement stattfindet, so daß in der Zeit nach den Anfällen das Blut komplementfrei gefunden werden kann. Dieser Befund ist von großer theoretischer Bedeutung; er ist aber auch bei der Anstellung des Versuchs zum Nachweis des Hämolysins zu berücksichtigen, da der Mangel des Komplementes den negativen Ausfall der Versuche mancher Autoren erklärt. Es ist wahrscheinlich, daß in dem zeitweisen Komplementmangel des Blutes und in der Labilität der Bindung des Ambozeptors an die Erythrozyten ein gewisser Selbstschutz des Organismus liegt, da der Hämoglobinuriker sonst wohl fortwährenden Anfällen ausgesetzt sein müßte.

Während das morphologische Bild des Blutes bei paroxysmaler Hämoglobinurie im ganzen normal sein kann, findet man nach Erich Meyer und Emmerich bei diesen Kranken ein auffallendes Schwanken im numerischen Verhalten der Lymphozyten und der eosinophilen Zellen: Mit dem Anfall verschwinden die Eos. und es tritt ein $\mathcal{L}$.-Sturz bis zu ganz niedrigen Werten ein, während nach dem Anfall eine reaktive Eosinophilie und Lymphozytose sich findet.

Dieser Befund ist später vielfach bestätigt worden.

Selbstverständlich kann bei stärkerem Blutzerfall eine vorübergehende Anämie mit den Charakteren der Blutungsanämie eintreten; in der Rekonvaleszenz findet sich dann Milz- und Lebervergrößerung, leichter Grad von Ikterus, Urobilin- und Urobilinogenurie.

Die Erythrozyten des Hämoglobinurikerblutes erweisen sich bei der Prüfung auf ihre Resistenz als nicht normal. Die Resistenz der isolierten R. ist zwar gegenüber Wärme und Kälte normal; nach vorhergehender Abkühlung besteht aber eine größere Empfindlichkeit gegenüber Temperaturschwankungen.

Die Erythrozyten zeigen ferner beim Schütteln mit Glasperlen oder nach Zentrifugieren verminderte mechanische Resistenz und sind auch gegen-

über Saponin evident weniger widerstandsfähig, ganz besonders nach vorhergehender Abkühlung.

Es ist aber unentschieden, ob diese Resistenzänderung primär ist oder ob sie als Folgezustand, hervorgerufen durch die Einwirkung des Hämolysins, angesehen werden muß.

Wie schon Ehrlich und später Hooves und Stone gefunden haben, zeigen sich manchmal im Blutpräparat derartiger Fälle Monozyten, die R. phagozytiert haben. Kämmerer und Erich Meyer konnten zeigen, daß das Serum des Hämoglobinurikers opsonische Eigenschaften gegenüber den R. besitzt.

Vollkommen abzutrennen von dem Krankheitsbild der paroxysmalen Kältehämoglobinurie ist ein anderes, das ebenfalls anfallsweise auftritt und beim Menschen bisher einmal von Friedrich Meyer-Betz beobachtet worden ist. Dieses Krankheitsbild scheint mit der oben erwähnten schwarzen Harnwinde der Pferde identisch zu sein. Dabei entsteht eine der progressiven Muskelatrophie analoge, aber akut verlaufende und reparable hochgradige Muskelschwäche und Degeneration. Hier stammt das ausgeschiedene Hb. wahrscheinlich aus der Muskulatur. Ein der Kältehämoglobinurie analoges Hämolysin fehlt dabei im Blute.

Aus diesem negativen Befund sowie aus dem ebenfalls negativen des Schwarzwasserfiebers geht hervor, daß die Entstehung des Hämolysins bei der paroxysmalen Hämoglobinurie wahrscheinlich nicht infolge des Blutzerfalles eintritt, sondern daß eine besondere, bisher unbekannte Schädigung zur Bildung des Hämolysins führt. Einen Hinweis, worum es sich hierbei handeln kann, gibt die oben erwähnte Tatsache, daß fast alle Kranken mit Kältehämoglobinurie Lues durchgemacht haben sowie der von Donath und Landsteiner geführte Nachweis eines gleichen Hämolysins bei einigen Fällen von Paralyse. Mit dem die Wassermannsche Reaktion gebenden Körper des Luetikerblutes ist aber die Substanz des Hämoglobinurikerblutes nicht identisch (Moro und Noda).

In der Behandlung hat sich Quecksilber-Salvarsan nicht bewährt. Pringsheim u. a. empfehlen 5 × 0,5 Cholesterin als 10 proz. Emulsion intramuskulär, andere Kalksalze oder Normalserum oder Peptonlösungen, Bondy sah Verschwinden der Anfälle auf hypertonische NaCl-Lösung.

Literatur über Blutgiftanämien. (S. auch experimentelle Anämien, S. 267).

Achard et Feuillié, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 13. II. 1908. — Afanassjew, S. 268. — Albertoni, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **50**. 1891. — Betti, Morgagni 1912, S. 201. — Bignami e Dionisi, Ziegl. Zentralbl. 1894, S. 422. — Bingold, Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. **3**. — Biondi, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **18**. 1895. — Bloch, Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. **77**. 1903. — Bondi, Prag. med. Wochenschr. 1894. — Bondy, Wien. Arch. f. inn. Med. **2**, 141. 1920. — Brandenburg, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 27. — Brieger, Zeitschr. f. exp. Med. **25**, 111. 1921 (Chromat-Vergiftung). — Burkhardt, Jahrb. f. Kinderheilk. 1903, S. 621. — Camus, Inaug.-Diss. Paris 1903. — Choroschilow, Zeitschr. f. klin. Med. **64**. — Chvostek, Paroxysmale Hämoglobinurie. Leipzig u. Wien 1894. — Czernecki, Wien. med. Wochenschr. 1908, Nr. 42. — Dennig, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **65**. — Dittrich, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**. 1892. — Donath u. Landsteiner, Zeitschr. f. klin. Med. **58**, 171. 1906; Zeitschr. f. Bakteriol. **45**, 205, Abt. I; Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 45; Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1590. — Eason, Edinbourg med. journ. **6**. 1906; Journ. of pathol. a. bacteriol. 1906, S. 203; Scott. med. journ. 1906. — Ehrlich, Kongr. f. inn. Med. 1881; Charité-Ann. **10**. 1885. — Emrys-Roberts, Brit. med. journ. 1915. — Feigl, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28 (Kal. chlor.). — Fejes u. Kentzler, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. — Fleischer, Berl. klin. Wochenschr. 1881. — Foerster, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 554 (Marschhämoglobinurie). — Foix et Salin, Arch. de méd. expérim. **24**, 305. 1912. — Froin et Parisot, Cpt. rend. de la soc. de biol. 1914, S. 72 u. 115. — Gaisböck, Med. Klin. 1912, S. 1906. — Gerber, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 39. — Gerhardt, S. 265; Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 521 (Marschhämoglobinurie). — Giroux, A. mal. cœur. 1918. — Grafe u. Müller, A. experim.

Pathol. u. Pharmakol. **59.** — Heinz, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **122.** 1890; Handb. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1904. Jena. — Hertz et Mamrot, Arch. de méd. expérim. **24.** 1912. — Hirschfeld, Verein f. inn. Med. Berlin 17. VI. 1907. — Hoover a. Stone, Arch. of internal med., November 1908. — Huber, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1923. — Hijmans van den Bergh, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 1250 u. 1609. — Jehle, Wien. klin. Wochenschr. 1913, S. 325. — Joachim, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100.** — Kaminer u. Rohnstein, S. 268. — Kämmerer u. Erich Meyer, Fol. haematol. **7,** 91. — Kobert, Lehrbuch. Stuttgart 1893. — Krokiewicz, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 487. — Kumagai u. Inoue, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 361. — Lange, Med. Klin. 1909, Nr. 51. — Latham, Wien. klin. Rundschau 1897, S. 121. — Lehnert, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54,** 444. — Lewin, Lehrbuch. Wien 1885. — Lichtheim, Volkmanns Samml. 1878, Nr. 134. — Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 1233. — Lindborn, Zeitschr. f. klin. Med. **79.** 1913. — Lorant, D. A. 126, S. 148. — Malden, J. Hyg. 1907. — Marchand, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22** u. **23.** — Massini, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101.** — Matsuo, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107,** 335. — Matthes, Kongr. f. inn. Med. 1910. — Meyer-Betz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100** u. **103,** S. 150. — *E. Meyer*, Zeitschr. f. phys. Chemie **46.** 1905; *Die paroxysmale Hämoglobinurie, in Kraus u. Brugsch* **1920.** — E. Meyer u. Emmerich, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96.** — L. Michaelis, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 4. — Miller, Berl. klin. Wochenschr. 1912. — Mohr, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 5. — Moro, Noda u. Benjamin, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 545. — Mosse u. Rothmann, S. 268. — Münzer, S. 268. — Nasmith a. Graham, Brit. med. assoc. 1907, S. 723. — Pel, Fol. haematol. **6,** 110. — Pol, Inaug.-Diss. Heidelberg 1905. — Pollak, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 43. — Porges u. Strisower, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117,** S. 13. — Port, S. 268. — Pringsheim, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1757. — Reckzeh, S. 268. — Reichmann, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 181. — Reinhold, S. 268. — Reiß, Jahrb. f. Kinderheilk. **78.** 1911. — Rieder, S. 258. — Rieß, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Suppl.-Bd. — Ringer, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **6.** 1909. — Rostoski, Festschr. f. Rindfleisch. 1907 (Hämoglobinurie nach Polyarthritis). — Roth, Zeitschr. f. inn. Med. 1910, Nr. 35; 1913, S. 417. — Schauman, Volkm. Vortr. N. F. 1900, Nr. 287. — Schiassi, Policlinico 1920, S. 397. — Schottmüller, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5. — Schumm, Zeitschr. f. phys. Chemie **80.** 1912 (Chromvergiftung). — Schwalbe u. Solley, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **168.** 1902. — Silbermann, Berl. klin. Wochenschr. 1886, Nr. 29. — Stadelmann, Der Ikterus. Suttgart 1901. — Strauß u. Rohnstein, S. 166. — Taizo, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 361. — Tallqvist, Experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1899. — Tedesco, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 1416. — Thormählen, Hämatinämie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **30.** — Trespe, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1720 (Anilinvergiftung). — Waledinsky, Ber. d. Univ. Tomsk 1906. — *Widal-Abrami, Semaine méd.* **1913,** S. 613; Cpt. rend. de la soc. de biol. 1912. — Weitz, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 730. — Widal et Rostaine, Cpt. rend. de la soc. de biol. 8. II. 1908. — Wolf, Semaine méd. 1911, S. 522. — Ziembicki, Kongr.-Zentralbl. **6,** 518.

Erkrankungen der Organe mit innerer Sekretion.

In den letzten Jahren sind namentlich unter dem Einfluß der mächtigen Anregung Kochers sehr zahlreiche Studien über Blutveränderungen bei innersekretorischen Erkrankungen vorgenommen worden. Von vielen Seiten wurden als charakteristisch erklärte Befunde bekanntgegeben, aber von anderen Autoren wieder ganz in Abrede gestellt.

Borchardt und ähnlich Sauer haben sogar für alle Affektionen innersekretorischer Drüsen das Bestehen von relativer und absoluter Lymphozytose und für die Hälfte auch Leukopenie und Eosinophilie behauptet; in eigenen umfangreichen Nachprüfungen konnte ich aber diese Ansicht gar nicht bestätigen. So zeigt auch eine der typischsten innersekretorischen Erkrankungen, die Bleichsucht, stets $\mathcal{L}$.-Verminderung.

Nicht weniger schroff stehen sich die Meinungen über Veränderungen der Blutgerinnung gegenüber (s. S. 76), indem Kocher und Kottman für verzögerte Gerinnung bei Hyperthyreosen und beschleunigte bei Hypothyreosen eintreten, während Bauer bei Hyperthyreosen die Koagulation noch mehr

verzögert fand als bei Basedow, und auch Schlößmann die Bedeutung der Gerinnungsprüfung sehr gering einschätzt.

Bei der Gerinnung liegen gewisse Differenzen der Autoren zum Teil an der Verschiedenheit der Methodik, dann in dem Vorgehen, einen unphysiologischen Prozeß, der stark von äußeren Faktoren abhängig ist, mit biologischem Geschehen in Verbindung zu setzen. Dazu kommt die große Komplexheit auch der vitalen Gerinnung (in den Gefäßen), so daß es fast undenkbar erscheint, bei einer Krankheit (z. B. Basedow) stets einen Ausschlag in gleicher Richtung zu treffen.

Wer gar durch Viskositätsprüfung bei Störungen innersekretorischer Art Unterschiede gegenüber der Norm festlegen will, der hat sich über die Entstehung des Wertes η offenbar noch keine Rechenschaft gegeben.

Bei den morphologischen Untersuchungen der L.-Arten fällt in Betracht, daß Lymphozytose (s. S. 138—139) an sich außerordentlich häufig und daher in ihrer Bedeutung vielfach überschätzt ist, und es daher, z. B. bei Basedow, gar nicht gesagt ist, daß die gefundene Lymphozytose nun auch sicher mit dem Basedow etwas zu tun hat. Wahrscheinlich und *erwiesen* wird dies *erst durch die Konstanz bei langen Serienuntersuchungen.*

Wie häufig ist aber bei diesen Studien nur ein einziges Mal untersucht, dazu oft noch in den Abendstunden, und wie wenig beherrschten viele der publizierenden Autoren auch nur die Anfangsgründe der Hämatologie!

Daß den Organen mit innerer Sekretion ein Einfluß auf die Blutbildung, und zwar in bedeutendem Umfang zukommt, steht allerdings auch für mich außer Frage, und ich halte die ganze *Erythro-* und *Leukopoese* für *innersekretorisch-hormonal reguliert.* Für die Erythropoese und die Entstehung innersekretorisch bedingter Anämien verweise ich auf meine Arbeiten und auf die Darstellungen auf S. 263 und S. 273 bei den Chlorosen, für die Leukopoese auf S. 440 für die Entstehung der Myelosen und Lymphadenosen.

Während ich aber bei diesen Anämien und leukämischen Hyperplasien an ein *unrichtiges Zusammenspielen* in der Funktion *zahlreicher innersekretorisch tätiger Organe* denke, scheint mir bei einer isolierten Organstörung ein Ausgleich viel leichter möglich, so daß es nicht unbedenklich und sicherlich nicht zwingend ist, eine so häufig vorkommende Anomalie wie Lymphozytose auf Versagen, z. B. der Thyreoideafunktion, zu beziehen, ganz besonders, wenn sorgfältige klinische Forschungen doch für einen guten Teil dieser Erkrankungen das Fehlen der Blutabnormität ergeben. Es ist daher kein Gegensatz, wenn ich für die schweren Basedow- und Myxödemfälle z. B. die Gültigkeit der Kocherschen Blutbilder zugebe und dabei auf viele eigene Untersuchungen mich stütze, während ich für initiale und leichtere Erkrankungen diese Befunde oft nicht finde und deshalb an der Wichtigkeit für die Frühdiagnose stark zweifle. Wie eine Anämie durch Regeneration kompensiert und maskiert sein kann, so mag auch hier eine Störung der Leukopoese oft von einem anderen gesunden innersekretorischen Organ ausgeglichen werden.

In anderer Weise denkt sich Bauer die Entstehung der Leukopenie mit Lymphozytose, indem er das Bestehen einer konstitutionellen Minderwertigkeit annimmt und diesen Befund direkt als das degenerative weiße Blutbild bezeichnet. Mir will diese Auffassung nicht einleuchten; ist doch dieser Blutbefund nichts anderes als der Ausdruck einer Knochenmarksinsuffizienz, die postinfektiös, posttoxisch oder innersekretorisch korrelativ bedingt sein kann. Von einer aktiven Mehrleistung des lymphatischen Apparates ist in weitaus den meisten Fällen keine Rede.

Überblickt man die folgenden Ausführungen über Blutbefunde bei Erkrankungen innersekretorisch tätiger Organe, so tritt sofort das Unbefriedigende unseres heutigen Wissens hervor. Ein tieferes Eindringen in die Probleme erscheint mir nur möglich, wenn der gleiche Erkrankungsfall über längere Zeit eingehend hämatologisch geprüft wird. Hier liegt offenbar ein weites Arbeitsgebiet für die künftige Forschung.

Affektionen des vegetativen Nervensystems. Über Blutveränderungen bei Reizung des viszeralen Nervensystems ist bereits früher einiges (S. 153, 218, und 219) gesagt worden; namentlich ist von der Zunahme der N. und der Reduktion der Eos. auf Adrenalin und der Lymphozytose auf Pilokàrpin berichtet, während auf Atropin Herrik Eosinophilie, andere Vermehrung der N. angeben.

Interessant sind jene seltenen Fälle (S. 153, Kappis, Liebmann), in denen Entzündung im Vagus oder Tumordruck zu hochgradigster Eosinophilie geführt hatten.

In den Versuchen von Skorczewski und Wasserberg war eine Blutveränderung bei Reizwirkung der freigelegten Nerven nicht nachweisbar, so daß die Autoren Chemotaxis annehmen.

Die Befunde bei den pharmakologischen Prüfungen des viszeralen Nervensystems lauten sehr verschieden, so daß Port und Brunow nach eigenen Prüfungen und bei Durchsicht der Literatur ein gesetzmäßiges Verhalten der Ergebnisse bestreiten und mehr indirekte Wirkungen des Eiweißabbaues annehmen. Auch Friedberg betont die Ähnlichkeit des Pilokarpin- und des Adrenalinblutbildes und hält die Reaktionen für unspezifisch. Es gebe kein vagotonisches und kein sympathikotonisches Blutbild, und Erregungszustände im vegetabilischen Nervensystem seien ohne Einfluß auf das Blut.

Schenk nimmt bei Tonussteigerung im autonomen System relative und absolute Lymphozytosen und geringgradige Eosinophilie an, für Sympathikus-Tonussteigerung aber kein charakteristisches Blutbild.

Über Blutveränderungen nach *Adrenalin* s. S. 218. Die Ansicht, daß die Adrenalinlymphozytose eine Sympathikusreizwirkung mit Anschwemmung von Zellen aus der Milz bedeute, ist heute widerlegt.

Hatiegan sah auf Adrenalin erst Lymphozytose, dann neutrophile Leukozytose; er vermißte aber antagonistische Wirkung bei Atropin gegenüber der Adrenalinlymphozytose (1. Phase) und bei Pilokarpin bei der 2. Phase.

Falta und seine Mitarbeiter sahen in experimentellen Forschungen bei Erregung des autonomen Nervensystems Lymphozytose und Eosinophilie, bei Erregung des sympathischen Apparates aber Aneosinophilie und Neutrophilie (s. S. 153 und 219). Auf Adrenalin konnte starke Polyglobulie beobachtet werden. Sie verwendeten sehr hohe Dosen.

Schwenker und Schlecht bestreiten aber diese Befunde.

Erkrankungen der Keimdrüsen. Bei Kastration von Hunden beobachtete Antonelli (Policlinico 1914) Hb.- und R.-Abnahme, Leukopenie und in einigen Fällen relative Lymphozytose (S. 139). Die Abnahme des Hb. und der R. nach Kastration bei Tieren ist bei der Prüfung des Chloroseproblems schon S. 275 hervorgehoben.

Heimann konnte nach Entfernung der Ovarien ebenfalls bedeutende Zunahme der $\mathcal{L}$., auf Injektion von Ovarialpreßsaft Abfall der $\mathcal{L}$. feststellen und schließt aus diesem Befund und aus dem entgegengesetzten bei Thymektomie auf Antagonismus zwischen Thymus und Ovarien.

Beträchtliche Lymphozytose bei Eunuchoiden gibt Guggenheimer an, Falta (Lehrbuch) verzeichnet konstant Mononukleose. Ich selbst fand aber bei einem 35 jährigen Manne nur 22,4% $\mathcal{L}$., absolut 1637 — also abnorm niedrige Werte.

In einer eigenen Beobachtung von Dysgenitalismus mit Zwergwuchs bei einem 20 jährigen Manne fand ich schwere Anämie mit vielen Anklängen an perniziös-anämisches Blutbild, z. B. Hb. 59, R. 2,06, F.-I. 1,43, etwas verzögerte Gerinnung; ganz spärliche Normo- und Megaloblasten, typische Aniso-Megalo-Hyperchromozytose, aber abweichend von Biermerscher Krankheit dauernd hohe L.-Werte mit hohen Zahlen der N. Keine Remission. Ausgang Tod.

Eine eigene Beobachtung von frühzeitig, seit 8 Jahren, auffällig schwachen Menses bei einer 38jährigen Frau mit dem Bilde der Involutio praecox, hypophysärer Fettsucht und psychischen Störungen zeigte hohe Hb.-Werte mit leicht erhöhten Färbeindizes, L.-Zahlen immer hoch, $\mathcal{L}$.-Werte aber stets niedrig ($9^1/_2$—15,1% bei 8900 L.). Dabei deutliche Mikrozytose.

Adipositas. Hier will Caro bei normaler L.-Zahl mäßige Lymphozytose gefunden haben, desgleichen bei *Diabetes* mellitus 25 mal auf 33 Kranke eine Lymphozytose von 40—70%.

Bei *Diabetes insipidus* gibt Skorodumow Eosinophilie (3,8—9,5% bei 5—9000 L.) an.

Atrophische Myotonie bietet, wie früher erwähnt, in vorgeschrittenen Stadien neben vielen innersekretorischen Störungen bedeutende Anämie, gelegentlich aber auch Polyglobulie (eigene Beobachtung 125%, R. 7,759; η 5,5). Die Verhältnisse der L. bei eigenen Beobachtungen boten wenig Abnormes und keinerlei Lymphozytose.

Pankreasaffektionen. Chvostek nimmt die Existenz primär-pankreogener Anämien an, zu denen vielleicht auch manche perniziöse gehörten. Dem Blutbilde nach würden sie hämolytischen Anämien entsprechen und vielleicht durch Übertritt eines im Pankreas vorhandenen Hämolysins entstehen. Dafür spreche die Hämochromatose, bei der konstant Pankreasveränderungen gefunden werden. Ein konstitutioneller Faktor käme möglicherweise außerdem noch in Frage.

Thymusaffektionen. Seiler konnte bei den Versuchstieren von Matti mit Thymektomie trotz enorm schweren Knochenveränderungen keine wesentliche Veränderung an Hb., R. und L. entdecken, einzig blieb die für junge Hunde typische Lymphozytose viel länger bestehen als bei Kontrolltieren. Mohr sah beim Menschen bei Stat. thymicolymph. deutliche relative Lymphozytose. Von manchen Autoren (Capelle und Bayer, Roth und Schumacher) wird nach partieller Thymektomie bei Basedow ein gewisser Abfall der Basedowlymphozytose verzeichnet, und viele Forscher wollen die Basedowlymphozytose auf den Thymus zurückführen.

Bei **Myasthenia pseudoparalytica** mit Thymustumor wurde mehrfach Lymphozytose angegeben, viel häufiger aber vermißt.

Lymphatismus. Bisher sind deutliche Blutbefunde nicht erwiesen.

Sieß und Störk erklären nach 23 Fällen die R.-Zahl für normal, obwohl ausgedehntes rotes Mark schon lange bekannt sei; eine ausgesprochene Leukopenie fehle, aber die N. seien oft tief (um 3000) und erfahren auf Gelatineinjektion nur geringe Vermehrung (Torpor des Knochenmarkes). Die Lymphozyten wurden nicht vermehrt gefunden (meist unter 2000), dabei fanden sich aber breitleibige $\mathcal{L}$., denen eine besondere diagnostische Bedeutung beigelegt wird. Die Zahl der Eos. ist auffällig niedrig, die der Monoz. hochnormal, die Blutplättchen sind sehr reichlich.

H. Kahler beschreibt für hypoplastische Konstitution (sog. lymphatische Konstitution, Status thymolymphaticus usw.) 17 mal auf 20 Fälle absolute Vermehrung der Monoz. und $\mathcal{L}$., besonders der Monoz., die auf Nukleininjektion noch besonders zunehmen. Pribram nimmt für die große Mehrzahl der Fälle von Status lymphaticus Lymphozytose an und verzeichnet für $^1/_5$ auch Eosinophilie. Desgleichen sieht Borchardt den Status thymolymphaticus als Ursache der Lymphozytose an, nicht die veränderte Funktion innersekretorischer Drüsen. Endlich hält auch Kaufmann den Status hypoplasticus für die Ursache der bei chronischen Magen- und Darmstörungen von ihm in 60% (90/140) gefundenen Lymphozytose. Dabei handelte es sich vielfach um ganz leichte Affektionen, so daß Kaufmann eine Hyperthyreose ausschließt.

Bei **Infantilismus** gibt Falta Lymphozytose und gelegentlich tiefe Hb.- und R.-Werte an.

Tetanie. Nach tetanischen Anfällen trafen Falta und Kahn Polyglobulie bis 7,8 Millionen R., ähnlich auch nach Parathyreoidektomie. In Anfällen der Tetanie konnten diese Autoren Leukozytose bis 19 000 L. mit Lymphozytose sehen, in den Zwischenzeiten erschien das Blutbild aber normal.

Addisonsche Krankheit s. S. 523.

Akromegalie. Ein besonders typischer Fall eigener Beobachtung (23jähriger Mann, Krankheit noch nicht lange bestehend und Hirndrucksymptome noch gering) zeigt Hb. 93%, R. 5,174, F.-I. 0,9, L. 6400, Vol.-% 42%, R.-Größe 81 μ^3. Serumfarbe normal, ebenso Refraktion und Viskositätswerte. Albumine 70—75, Globuline 25—30%. N. 59, Eos. 4, Ma. 0,4, Monoz. 11,2, *L*. 25,4%. Plättchen zahlreich. Rote Blutzellen mikroskopisch ganz normal, ebenso die weißen Zellen.

In einer zweiten ebenso typischen Beobachtung fand ich bei einem 33jährigen Manne Hb. 106, R. 5,812, ausgesprochene Mikrozytose, L. 7090, Gerinnung beschleunigt, Globuline vermehrt, ca. 45%. N. 55,2. Eos. 9,3 = 750. *L*. 27,6% = 1957.

Steiger (Zeitschr. f. klin. Med. **84**) gibt normale R.-, Hb.- und L.-Werte an, bei einigen leichte Eosinophilie. Die von ihm mehrfach verzeichneten Myelozyten konnte ich nie beobachten und ich halte diese Angaben nicht für richtig. Auch Falta (Lehrbuch) erklärt alle Befunde ohne Besonderheit. Er sah besonders in späteren Zeiten oft etwas tiefe Hb.-Werte und gelegentlich etwas reichlich Eos. (Mendel verzeichnet einmal 18%) und in diesen späteren Stadien oft auch etwas Monozytose.

Bei **Dystrophia adiposo-genitalis** erwähnt Falta gelegentlich deutliche und in späteren Stadien schwere Anämie bis zu 45%, ähnlich Borchardt. Die L. waren oft vermindert, besonders die N. und dann die *L*. vermehrt.

Eigener Fall. 25jähriger Mann. Hb. 110%, L. 5800, N. 66 1/3, Eos. 2 2/3, *L*. 22 2/3, Monoz. 7 1/3, Mastzellen 1%. — Plättchen reichlich. Rote ganz normal.

Eine zweite eigene Beobachtung bei einem 20jährigen Manne ergab Hb. 97, R. 4,692, L. nur 2244. Serumfarbe normal, Eiweißgehalt und Eiweißverteilung normal, N. 50,7, Eos. 5, *L*. 33,4%. Nach Thyreoideatherapie auffällige allgemeine Besserung und Hb. 98, R. 4,944, L. 5530, N. 47, Eos. 5, *L*. 40,1%.

Rachitis. Von rachitischer Megalosplenie und Anämie ist bereits S. 349 gesprochen. Leukozytosen wie Leukopenien kommen bei der oft hochgradigen Anämie vor. Mitunter dominieren *L*., mitunter N., Monoz. finden sich häufig vermehrt, oft trifft man einige Myelozyten. Die Erklärung ist kaum zu geben, weil sehr oft noch andere Krankheiten das klinische Bild komplizieren. Hock und Schlesinger sind der Ansicht, daß der Blutbefund mehr mit dem Grade der Anämie als mit dem Grade der Rachitis schwanke.

Literatur: Übersichtsreferat von Ostrowski, Fol. haematol. A. **13**, 305; Aschenheim, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 470.

Osteomalazie. In besonderer Studie habe ich an Hand eigener und fremder Befunde darauf hingewiesen, daß in einem ersten Stadium dieser Krankheit rotes ausgedehntes Knochenmark und abnorm hohe Blutwerte der R. und des Hb. vorkommen und später als Insuffizienzerscheinung oft erhebliche Anämie auftritt. — Bei einer sehr eigenartigen männlichen Erkrankung fand ich Leukozytose (bis über 20000) mit Eosinophilie und einige Myelozyten.

Von besonderem Interesse ist die von mir beschriebene, mit dem Puerperium rezidivierende schwere Anämie, kombiniert mit Osteomalazie, die ein helles Licht auf innersekretorische Wurzeln dieser Anämie wie der Osteomalazie wirft. Ich stelle für die Erkrankung die Knochenmarksfunktion an die erste Stelle und halte die Knochenerweichung für einen lediglich sekundären Vorgang, erzeugt durch Druckatrophie des enorm hyperplastischen Markes.

Blutveränderungen bei Erkrankungen der Schilddrüse. Im Jahre 1908 hat Kocher die Aufmerksamkeit auf Blutveränderungen bei *Morbus Basedow* gelenkt. Während die R. in normaler oder selbst leicht erhöhter Zahl vorhanden

sind und daher auch morphologische Veränderungen fehlen, findet sich oft eine eigenartige Verschiebung in den Mengenverhältnissen der L.

Die Gesamtzahl der L. ist normal oder häufiger vermindert und die ℒ. haben auf Kosten der N. zugenommen. Die Eos. sind sehr variabel, meist vermehrt, die Mastzellen vermindert, die Monoz. sind bald vermehrt, bald normal, bald vermindert. Das wichtigste ist eine prozentliche oder in den schweren Fällen auch eine absolute Lymphozytose, begleitet, nach meinen Untersuchungen, hier und da von pathologischen ℒ.

Diese Lymphozytose habe ich früher als posttoxische angesprochen, sie ist aber wohl eine hormonale. Sie entspricht einer Hyperfunktion und oft auch einer Hyperplasie des lymphatischen Apparates, so daß A. Kocher sogar in der Basedowstruma ℒ.-Herden finden konnte, während der myeloische Apparat fast immer in seiner Funktion sehr reduziert ist und im Knochenmark ein Vorherrschen der Myeloblasten, also eine insuffiziente Granulabildung, konstatiert wird. Das wichtigste aber ist nicht die Lymphozytose, sondern die *erhebliche Neutropenie als Insuffizienz des Knochenmarkes.* Darin liegt das Eigenartige des Leidens.

Kocher hat gezeigt, daß nach der Operation ein ℒ.-Sturz, z. B. von 48 auf 2,7%, und jetzt neutrophile Leukozytose gefunden wird.

Das sind reine Operationsfolgen, die wir auch bei Laparotomien sehen. Interessant ist die Erfahrung, daß auf bloße Gefäßligatur (eigene Beobachtung) die Lymphozytose sogar noch stärker werden kann, offenbar weil durch die Manipulation an der Drüse mehr Sekret ausgequetscht worden ist und den leichten operativen Einfluß auf das Blutbild nicht hat aufkommen lassen.

Kocher konnte nachweisen, daß die erfolgreiche Operation oft nach ziemlich lang anhaltender stärkerer Ausprägung des Blutbildes schließlich zu einem allmählichen Rückgang der Lymphozytose und zu einer besseren myeloischen Reaktion, wieder mehr L. und namentlich mehr N., führt. So läßt sich auch an Hand der Blutuntersuchung mit entscheiden, ob weitere Eingriffe nötig sind.

Turin, der Schüler Kochers, traf in $^2/_3$ der Erkrankungen Leukopenie, und zwar stets auf Kosten der N.; ab und zu fanden sich Plasmazellen; eine von Caro verzeichnete Vermehrung der Monoz. bestritt er. Ich vermag ebenfalls ein konstantes Verhalten dieser Zellart bei Basedow nicht festzustellen.

Als prognostisch am ungünstigsten erwiesen sich die Erkrankungen mit sehr hohem ℒ.-Prozentsatz und starker absoluter Lymphozytose. Bei Basedowoid konstatierte Turin dieselben L.-Veränderungen, nur abgeschwächt; bei *Jodothyrin*fütterung traf er in 13 Fällen raschen ℒ.-Anstieg, der 12 mal zu absoluter Zunahme auf Kosten der N. geführt hat. Von 14 Kolloidkröpfen erhielt Turin normale Blutbilder. Bei Thyreoideatherapie steigert sich nach Kocher die Lymphozytose.

Die Kochersche Lymphozytose des Basedowleidens ist in den folgenden Jahren von vielen Autoren bestätigt, von anderen sehr bestritten worden. Die ℒ.-Zunahme ist zwar nicht in sämtlichen Fällen, wohl aber in den schweren vorhanden. Falta macht auf den Wechsel des Basedowblutbildes aufmerksam und auf Fälle mit normaler Blutzusammensetzung.

Zu beachten ist natürlich das Vorkommen von Lymphozytosen unter vielen anderen Bedingungen, ganz besonders die postinfektiöse Lymphozytose.

Die Gerinnungszeit soll bei Basedow nach Kottmann in 78% der Fälle verlängert und die Autolyse nach Kottmann unter Zusatz von Basedowserum ebenfalls verlängert sein.

Blumenthal erzielte langsame Gerinnung, erhebliche Lymphozytose und N.-Abnahme auch bei Kaninchen und Hunden unter der Fütterung mit großen Jodothyrindosen. Dabei traf er eine Hemmung der Granulabildung im Knochenmark.

Bei *Struma simplex* traf Kocher normale Blutbefunde; ebenso lauten die Angaben von Turin, Kostlivy und de Stefano, während Ch. Müller in 59% der Erkrankungen auch hier $\mathcal{L}$.-Vermehrung angibt, die freilich oft nur eine prozentliche und oft auch eine geringe gewesen ist. Ähnlich lauten die Befunde von Bielajew und vielen anderen.

Auch für *Kretinismus* findet man oft (so auch Falta) Hb.- und R.-Abnahme und eine gewisse Lymphozytose. In eigener Beobachtung waren die Anämien bei kretinischen Geschwistern oft überraschend stark und dem Aussehen nach gar nicht erwartet. Hier wäre daran zu denken, daß bei der Verminderung aller Oxydationen eine gewisse Anämie regulatorisch eintritt, weil der Körper auch weniger O_2-Träger nötig hat.

Bei *endemischem Kretinismus* sah Kind oft Abnahme von Hb. und R. und meist relative Lymphozytose, nicht selten auch absolute Lymphozytose in 73% der Fälle und Abnahme der N.

Bei eingehenden Prüfungen über Hypothyreosen bei 22 Fällen von endemischem Kretinismus fand Wälchli in meinem Institut fast regelmäßig (20 mal Gerinnungsbeschleunigung auf $1^1/_2$—$4^1/_2$ Min., aber in bezug auf L. und $\mathcal{L}$. absolut keine Gesetzmäßigkeit und oft hohe Werte, z. B. 12 mal zwischen 7—10 000 L. Anämien kamen 16 mal vor und gingen bis 2,8 und 3,29 Millionen R. Vereinzelt sind aber auch Zahlen von 5,02 und 5,36 gefunden. Dabei ist kaum irgendeine sichere Abweichung pathologischer Art an den Erythrozyten zu treffen; nur vereinzelt findet sich Andeutung von leichter Anisozytose. Hervortretend blieb vor allem das *Fehlen jeder Regeneration!* Der F.-I. war kaum je etwas tief und 13 mal höher als 1,0.

Bei diesen eingehenden Studien über die Hypothyreosen in der Arbeit von Wälchli fanden sich auch 6 mal Werte von über 10 000 Leukozyten, 2 mal 7000 und 4 mal unter 7000. Der tiefste Wert war 3700. Unter den neutrophilen Zellen betrugen die absoluten Werte nur 4 mal unter 4000, und zwar: 1850, 2700 (nach 2 Jahren aber dann 5000) und 3720. 7 Fälle boten die normalen absoluten Werte der Neutrophilen von 4000 bis 5000. 5 mal hatten wir Zahlen über 5000, 7 mal über 6000. Dabei lag der höchste Wert etwas über 11 000 und war bei einer Kontrolle nach $1^1/_2$ Jahren immer noch bei 9000.

Man sieht daher, daß diese Verhältnisse viel komplizierter und unregelmäßiger liegen, als das bisher beschrieben worden ist.

Die Eosinophilen boten kaum etwas Abnormes.

Die Mastzellen neigten zu leicht erhöhten Werten und waren meist absolut erhöht.

Die Lymphozyten blieben prozentlich normal, in 7 Fällen aber übertrafen sie 25%. In absoluten Zahlen überstiegen die Lymphozyten 7 mal den Wert von 2000 (Maximum 3290), blieben 9 mal zwischen 1500 und 2000 und 6 mal unter 1500.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir die Feststellung, daß toxische Leukozytenveränderungen weder am Kern noch am Protoplasma jemals entdeckt werden konnten. Das Alter (9 bis 62 Jahre) scheint ohne Einfluß auf den Blutbefund und auf die Schwere des klinischen Bildes.

Nach diesen ganz besonders eingehenden Untersuchungen über Hypothyreosen möchte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Bei Hypo- und Athyreosen ist Gerinnungsbeschleunigung fast ganz regelmäßig vorhanden.
2. Die Leukozytenbefunde sind uncharakteristisch und wohl durch sehr komplexe Bedingungen geschaffen, so daß ein durchschlagender Einfluß der Hypofunktion der Thyreoidea nicht erkennbar ist. In einzelnen Fällen freilich

kann ein solcher Einfluß sich geltend machen und, wie ich gesehen habe, sich über Jahre erstrecken.

3. Toxische Einflüsse lassen sich gar nicht nachweisen.

4. Eine Anämie mit fast normalen Hämoglobinwerten und leichter Erhöhung des Färbeindex ist häufig. Zeichen von Regeneration im Blute fehlen, ein ganz eigenartiger Befund. Man müßte daraus wohl den Schluß ziehen, daß der Organismus mit den niedrigen Erythrozytenwerten auskommt und kein Bedürfnis nach höheren Erythrozytenwerten besteht.

Deutsch traf bei Myxödem die R.-Zahl mäßig vermindert, die Viskosität und Refraktion des Serums aber erhöht und auf Thyreoidin dann eine Abnahme. Alle NaCl-Werte der Blutbestandteile erwiesen sich als normal, so daß eine wirkliche Eiweißzunahme vorliege.

Blank fand bei allen Thyreoideaaffektionen nicht häufig Lymphozytose und das Kochersche Blutbild uncharakteristisch. Bei typischem Basedow ermittelte er öfters niedrige Plättchenzahlen.

Peillon und A. Kocher fanden bei älteren Myxödemkranken keine Lymphozytose mehr, und sie faßten die Lymphozyten als Persistenz eines juvenilen Blutbildes auf, das aber doch im Laufe der Jahre sich gegen die Norm zu ausgleiche.

Für *Myxödem* geben Bence, Engel, Falta (Lehrbuch) gleichfalls Lymphozytose und N.-Abnahme an; früher hatten schon Mendel und Leichtenstern viel *L*. konstatiert.

Eingehend beschäftigte sich mit den Blutveränderungen dieser Krankheit Esser, der bei einem 37jährigen Patienten sehr viel Monoz. bemerkt hat, ebenso bei einem Kinde, das erhebliche Anämie und Leukozytose (16 500) aufwies. Esser will in beiden Fällen pathologische, wenig differenzierte Knochenmarkszellen gefunden haben. Nach experimenteller Exstirpation der Thyreoidea konstatierte er Anämie, Leukozytose, besonders Monoz.-Vermehrung, dunkelrotes Knochenmark, mit reduzierten Myelozyten und reichlich unreifen Markzellen (Myeloblasten). Bei thyreoidektomierten Hunden hat auch Kraus im Knochenmark fast nur ungranulierte Zellen gesehen.

Kochers Angaben über Myxödem verzeichnen Leukopenie mit relativer oder absoluter Lymphozytose, beschleunigte Gerinnung, auf Thyreoideapräparate Rückgang der Lymphozytose.

Auf Thyreoideatherapie bei Myxödem wird von manchen Autoren eine Abnahme der *L*. angegeben und eine Zunahme der N.

Von Bauer, Lampé und anderen werden alle diese Befunde bestritten, als uncharakteristisch und wechselnd hingestellt und die funktionellen Prüfungen als unbrauchbar erklärt. Ursache der Abnormitäten sei der Status hypoplasticus.

Literatur: Asher, Zeitschr. f. Biol. **71**, 107. 1920 (Thyreoidea, Eisen). — Baggio, Arch. per le scienze med. **43**, 93. 1920 (Thymektomie *L*.-Abnahme; Thymusextrakt *L*.-Zunahme). — Bauer, Konstitutionelle Disposition. Berlin 1917. — J. Bauer u. M. Bauer, Zeitschr. f. klin. Med. **79**, 13. 1913. — Bauer u. Hinteregger, Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 115. 1912. — Bence u. Engel, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25 (Myxödem). — Bettinger, Inaug.-Diss. Heidelberg 1913. — Bielajew, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1415. — Blank, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 16. 1920. — Blumenfeldt, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 39 (Adrenalin). — Blumenthal, Fol. haematol. **9**, 165. — Borchardt, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 182. 1912. — Bühler, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1001. — Capelle, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **58**, 1908; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 35. — Capelle u. Beyer, Beitr. z. klin. Chirurg. **72** u. **86**. — Caro, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 17; 1908, S. 1775; 1912, S. 396 (Adipositas), 1564 (Diabetes). — Carpi, Gazz. di med. ital. 1908; Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 45. — Chvostek, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 5. — Ciuffini, Policlinico 1906, 1909. — Courvoisier, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**. 1916. — Dazzi, Kongr.-Zentralbl. **18**, 180 (Adrenalin; neben Verschiebung auch Knochenmarkeinfluß, viel vital granulierte R.). — Deusch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 342. 1920; Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 297. — Endreß, Inaug.-Diss. Tübingen 1919 (Osteom. puerp.). — Esser, Dtsch. Arch. f. klin.

Med. **89**, Lit.! — Falta usw., Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. — Falta u. Kahn, Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1911. — Fonio, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**, 123. — Frey, s. S. 218; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**. 1914. — Friedberg, Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**, 432. 1920. — Giardano, Fol. haematol. **12**, 182. — Giovine, Fol. haematol. **9**, 148. — Gordon u. Jagic, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 46. — Grimm, Jahrb. f. Kinderheilk. **89**, 442 (Adrenalin). — Guggenheimer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 518. 1912. — Haas, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 781 (Tetanie). — Haberer, Med. Klin. 1914, S. 1087; Arch. f. klin. Chirurg. **103**, 193. 1917; **109**. 1918 (Thymus-Basedow häufiger Vermehrung der N. u. *L.*). — Hatiegan, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 39; 1917, Nr. 49. — Heimann, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 51. — Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 9 (Regulation der Blutzusammensetzung). — Jastrau, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **29**. 1916. — H. Kahler, Zeitschr. f. angew. Anat. **1**, 139. 1913. — Kappis, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **21**. 1910. — Kaufmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**. 1915. — Kind, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **30**, 284. 1918 (endemischer Kretinismus). — Klose, Ergebn. d. inn. Med. **10**. 1913. — Kocher, Arch. f. klin. Chirurg. **87**. 1908; **99**. 1912 (Myxödem); Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **29**. 1916. — Korczynski, Med. Klin. 1915, Nr. 31. — Kostlivy, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **21**. 1910. — Kottmann, Zeitschr. f. klin. Med. **71**; Schweiz. Korrespbl. 1910. — Kraus, Kongr. f. inn. Med. 1906. — Kurloff, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 45. — Lampé, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1127. — Lanz, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **29**. 1916. — Lavizzari, Fol. haematol. **12**, 182. — Leichtenstern, Dtsch. med. Wochenschr. 1893. — v. Lier, Beitr. z. klin. Chirurg. **69**. 1910. — Loewy u. Sommerfeld, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 16. — Matschawariani, Kongr.-Zentralbl. **11**, 341. — Mendel, Dtsch. med. Wochenschr. 1893. — Mohr, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 22. — Morone, Fol. haematol. **12**, 182. — Charlotte Müller, Med. Klin. 1910, Nr. 34. — Naegeli, S. 273. — Naegelsbach, Beitr. z. klin. Chirurg. **63**. 1913; Inaug.-Diss. Erlangen 1913. — Otto, Med. Klin. 1912, Nr. 24. — Peillon, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **29**. 1916. — Pellacani, Fol. haematol. **15**, 22. — Pettavel, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**. 1914. — Port u. Brunow, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914. — Pribram, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. — Quadri, Modena 1911. — Reckzeh, Dtsch. med Wochenschr. 1913, S. 1396. — Rosenow, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127** (Adrenalin). — Roth, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, S. 258. — Roth u. Schumacher, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **25**. 1913. — Salis u. Vogel, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**, 275. — Sanguinetti, Policl. 1921, S. 97 (Adrenalinleukozytose - Verschiebung). — Sauer, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **49**. 1913. — Schenk, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1192. — Schlund, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1273 (Nebennierenentfernung). — Seiler, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**, 862. 1912. — Sieß u. Störk, Wien. med. Wochenschr. 1913, Nr. 18. — Skorczewski u. Wasserberg, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**, 330. — Skorodumow, Fol. haematol. **16**, 77. — Sölling, Fol. haematol. **18**, 116. — Stähelin, Med. Klin. 1912, Nr. 24. — de Stefano, Fol. haematol. **10**, 364. — Stoos, Schweiz. Korrespbl. 1903, S. 329. — Trott, Arch. of internal med. **26**, 352. 1920 (Hyperthyreosen sehr wechselnde Befunde, oft normal oder neutrophile Leukozytose). — Turin, Inaug.-Diss. Bern 1910. — Wälchli, Inaug.-Diss. Zürich 1921 (Hyperthyreosen). — Walterhöfer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 208. 1921 (Adrenalin). — Waser, s. S. 348 (hämolyt. Anämie bei Hypernephrom).

Sachverzeichnis.

Tafel I.

Giemsafärbung. Vergrößerung: Zeiss, Ölimmersion $^{1}/_{12}$, Ok. 2, Vergr. 850 : 1.

Megaloblasten. I. Generation. Zellen 1—8. Von Anaemia perniciosa.

1—4 sehr junge Megaloblasten.
5—8 ältere gereiftere Megaloblasten.

Zelle 1. Megaloblast, jungkernig (Chromatingerüst fein retikulär). Protoplasma basophil-polychromatisch.

Zelle 2. Megaloblast, Kern älter, Chromatinbälkchen gröber. Protoplasmafarbe grauer.

Zelle 3. Noch etwas älter, in Kernnähe schon oxyphile Stellen.

Zelle 4. Kernzerfall und Chromatinkorn an der Peripherie.

Zellen 1—4 stammen von einer An. pernic. grav. mit 12% Hb., 3 Stunden ante mortem.

Zellen 5—8 von einer perniziösen Anämie, bei der die Milz exstirpiert wurde.

Zellen 5 u. 6. Polychromatisch.

Zellen 7 u. 8. Orthochromatisch.

Zellen 6 u. 7 weisen Jollykörper auf, bei 8 ist der Kern pyknotisch.

Proerythroblasten u. Makroblasten. II. Generation (Ferrata: Emocitoblasti).

Zellen 9—12 stammen von einem Leberausstrichpräparate eines 4 monatigen menschlichen Fötus.

Kern wabig in Zellen 9—11, gröber in Zelle 12. Bei Zellen 9—11 zahlreiche Nukleolen, deren Grund blau erscheint. Protoplasma aller Zellen tief sattblau, im Gegensatz zu den Myeloblasten, wo es hellblau erscheint.

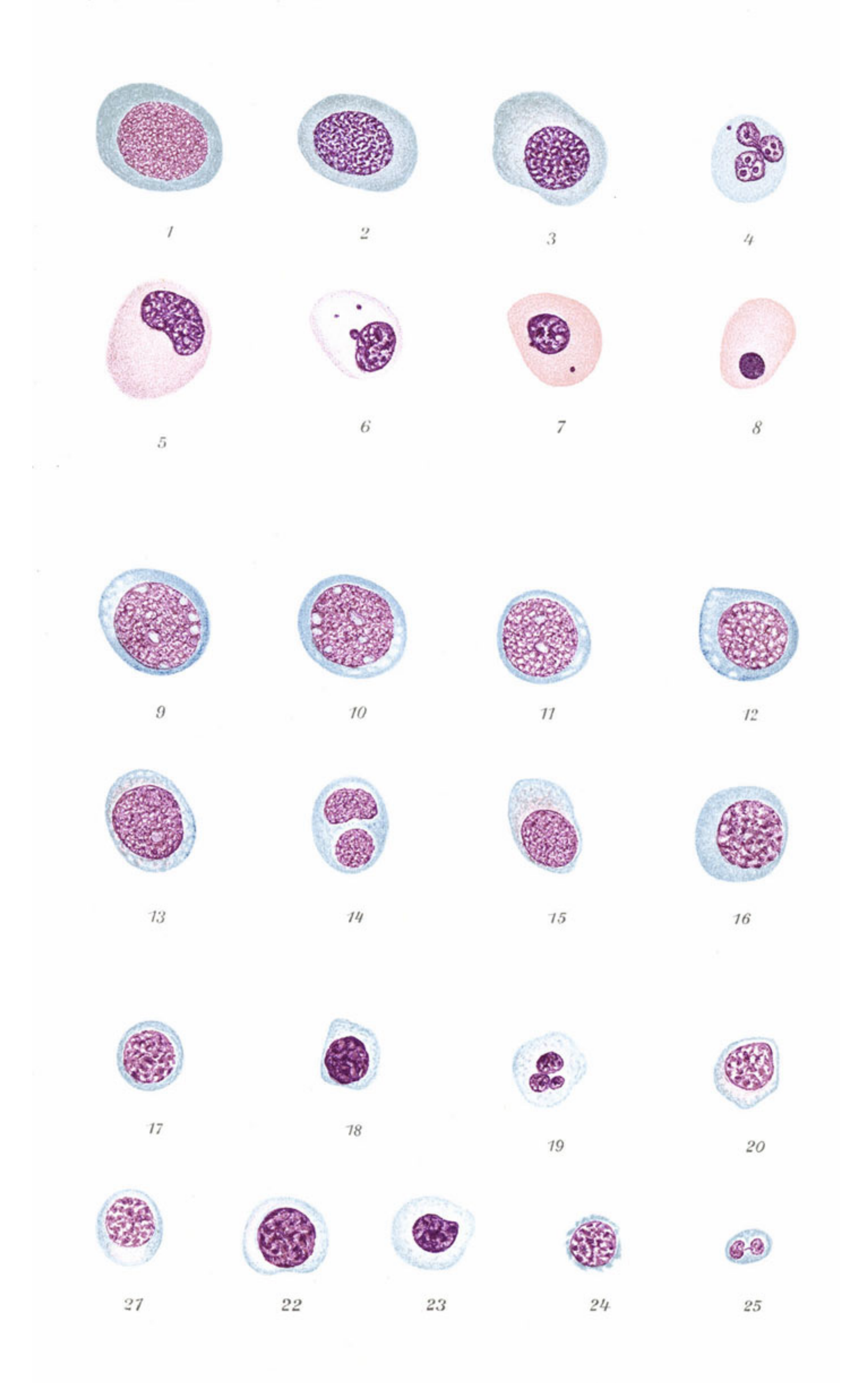
Zellen 13—16. Sehr ähnlich, von einem Falle schwerer Kinderanämie (Publ. Knoll) mit embryonaler Blutbildung. Zelle 14 nach der Kernteilung.

Erythroblasten (ältere Formen der II. Generation).

Zellen 17—25. Erythroblasten verschiedener Fälle.

Zellen 17, 21 und 24 mit Radstruktur der Kerne. Diese Formen sind bei Myelosen besonders zahlreich.

Protoplasma vorwiegend basophil, nur kleine Stellen bereits orthochromatisch. Bei Zelle 24 sind vom Protoplasma nur noch Fransen vorhanden.



R. Sarno pinx. Napoli.
Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel II.

Normoblasten.

Zelle 1. Kernzerfall in orthochrom. Zelle. Kernteile schon weitgehend pyknotisch.

Zelle 2. Idem, Zelle noch etwas polychromatisch, an der Peripherie Jollykörperchen.

Zelle 3. „Kernausstoßung.“

Zelle 4. „Ausstoßung vollendet.“ Derartige „freie Kerne“ sind in normoblastenhaltigem Blut oft anzutreffen. Es handelt sich dabei immer um Artefakte.

Kernzerfall.

Zellen 5—12. Kernzerfall. Chromatinreste — Howell-Jollykörper — Chromatinstäubchen.

Zellen 5—9 von einem schweren Falle perniziöser Anämie.

Zelle 5. Kernzerfall in einer stark basophil getüpfelten Zelle.

Zelle 6. Gruppe von Chromatinresten neben basophiler Punktierung.

Zelle 7. Gruppe von kleineren Chromatinkörnern = Howell-Jollykörper.

Zellen 8 u. 9. In polychromatischen Zellen.

Zellen 10 u. 11. Jollykörper aus dem Blute eines Patienten mit Milzexstirpation wegen Ruptur.

Zelle 12. Chromatinstäubchen.

Ringkörper. Zellen 13—16 (Cabotsche Ringe).

Bei stark regenerierender perniziöser Anämie in großer Zahl gefunden.

Zelle 13. In basophil punktierter Zelle.

Zelle 14. In basophil punktierter Zelle. Schleifenförmiger Ring.

Zellen 15 u. 16. In orthochromatischer Zelle.

Die Größe der Ringe ist sehr variabel.

Basophile Punktierung. Zellen 17—23.

Zelle 17. Von extremer Perniziosa, enthält eine azurophile, grobe Tüpfelung. Zahlreiche Schleifchen. Zelle noch basophil.

Zelle 18. Zelle polychromatisch. Basophile Schleifchen.

Zelle 19. Neben den basophilen Schleifchen eine feine punktförmige Granulierung und Jollykörper.

Zellen 20—23. Basophile Punktierung von verschiedener Intensität.

Polychromasie. Zellen 24 u. 25. (Hierher auch Zellen 7—9, 17, 18, 20.)

Zelle 24 bei sekundärer Anämie.

Zelle 25 bei perniziöser Anämie.

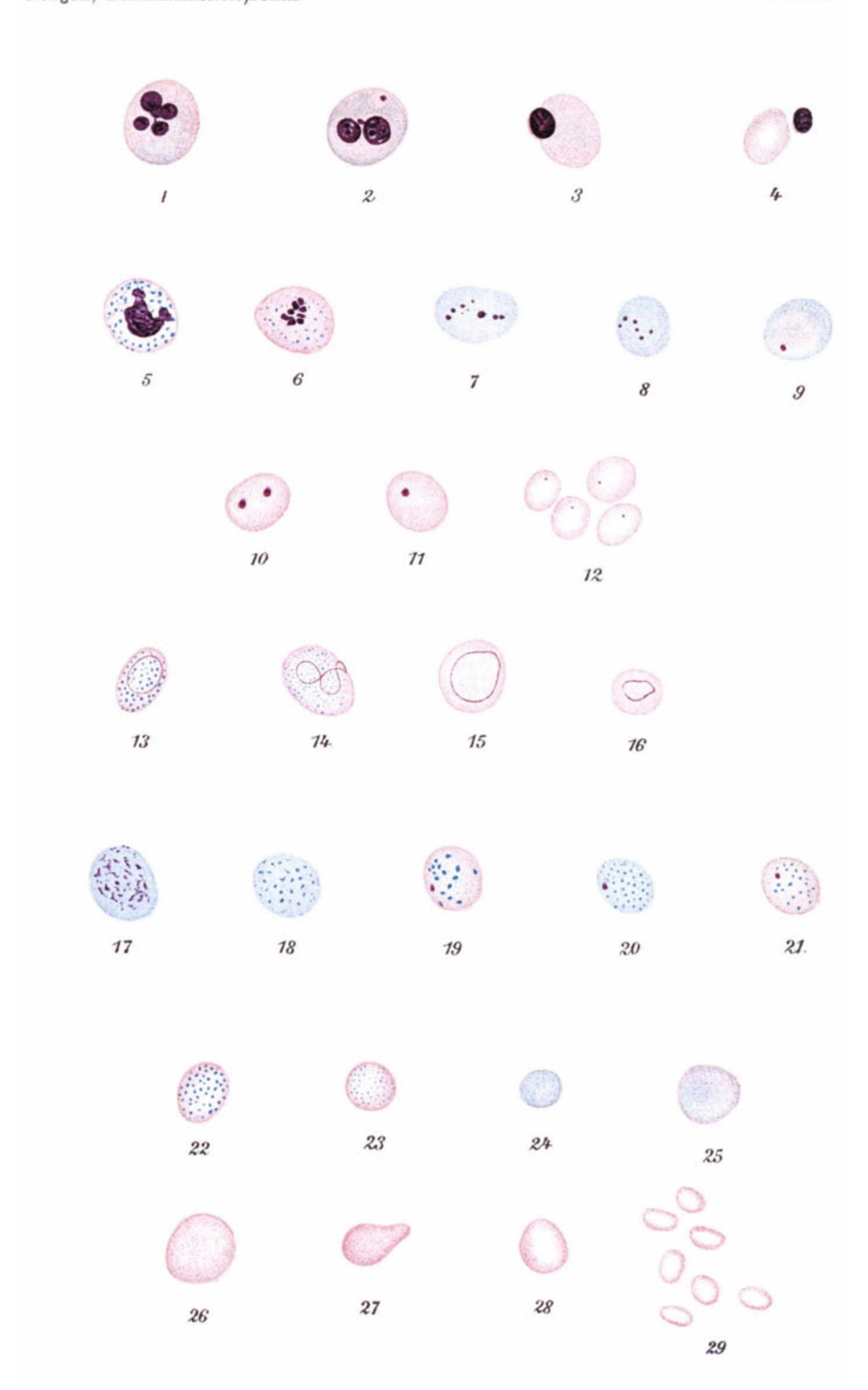
Anisozytose. Zellen 26—29.

Zelle 26. Megalozyt bei perniziöser Anämie.

Zelle 27. Großer, gutgefärbter Poikilozyt bei perniziöser Anämie.

Zelle 28. Normozyt.

Zelle 29. Mikrozyten bei chronischer II. Anämie.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21.
22
23
24
25
26
27
28
29

Tafel III.

Lymphozyten. Zellen 1—8.

Zellen 1—3. Klein, mit schmalem Protoplasmasaum.
Zellen 4 u. 7. Mit grober Azurgranulation.
Zelle 5. Feine Azurgranula.
Zelle 6. Als Lymphoblast anzusprechen. Feinerer Kernbau, 1 Nukleolus.
Zelle 7. Breitleiber Lymphozyt aus dem kindlichen Blute.
Zelle 8. Alter Kern mit Radspeichenstruktur.

Eosinophile Leukozyten. Zellen 9—12.

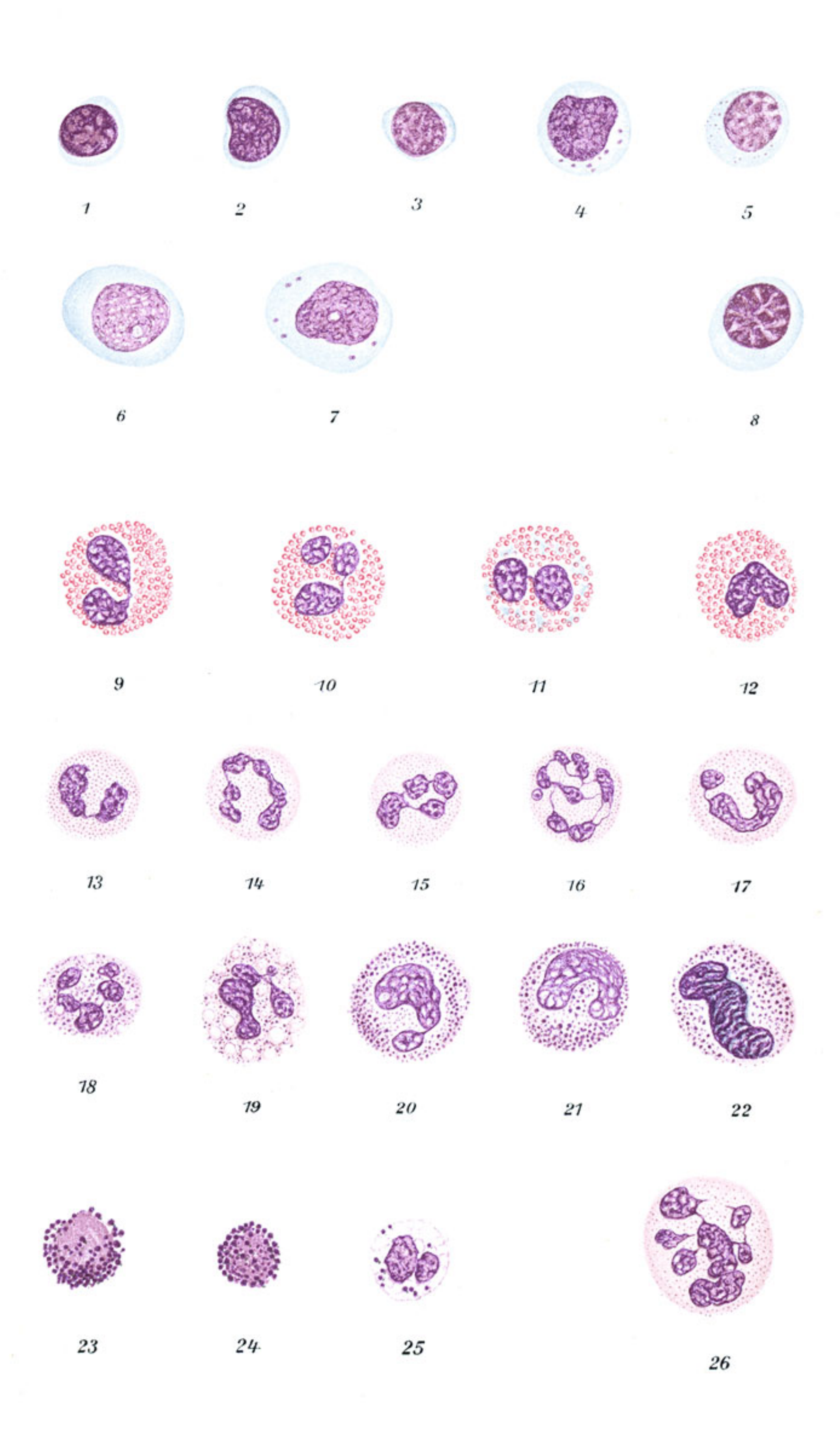
Die Zelle 11 ist spärlicher granuliert, man sieht hier das Protoplasma blau durchschimmern (insuffiziente Granulabildung und jugendliches Protoplasma bei Filariaaffektion).

Neutrophile Leukozyten. Zellen 13—22 u. 26.

Verschieden starke Segmentierung bei Zellen 13—17.
Zelle 26 ist ein sog. „Riesenneutrophiler".
Zellen 18—22. Toxisch veränderte Leukozyten.
Intensivere Granulierung, Vakuolisierungen, plumpe Kernformen.

Basophile Leukozyten.

Zellen 23—25. Gewöhnliche, kleine Formen.
Zelle 25. Granulation teilweise ausgefallen, man sieht das Wabenwerk, in das die basophilen Körner eingelagert waren.



R. Sarno pinx. Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel IV.

Monozyten.

Zellen 1—6. Verschiedene Kernform.

Protoplasma schiefergrau, fein granuliert.

Zelle 7. Zelle enthält im Protoplasma eine Vakuole.

Zellen 8 u. 9. Granulation fein, weniger zahlreich.

Zelle 10. Granulation spärlich. Kern segmentiert.

Zelle 11. Kern segmentiert, wenig Granulation vorhanden.

Zelle 12. Spärliche Granula.

Zelle 13—17. Junge, retikulär gebaute Kerne. Chromatingerüst fein.

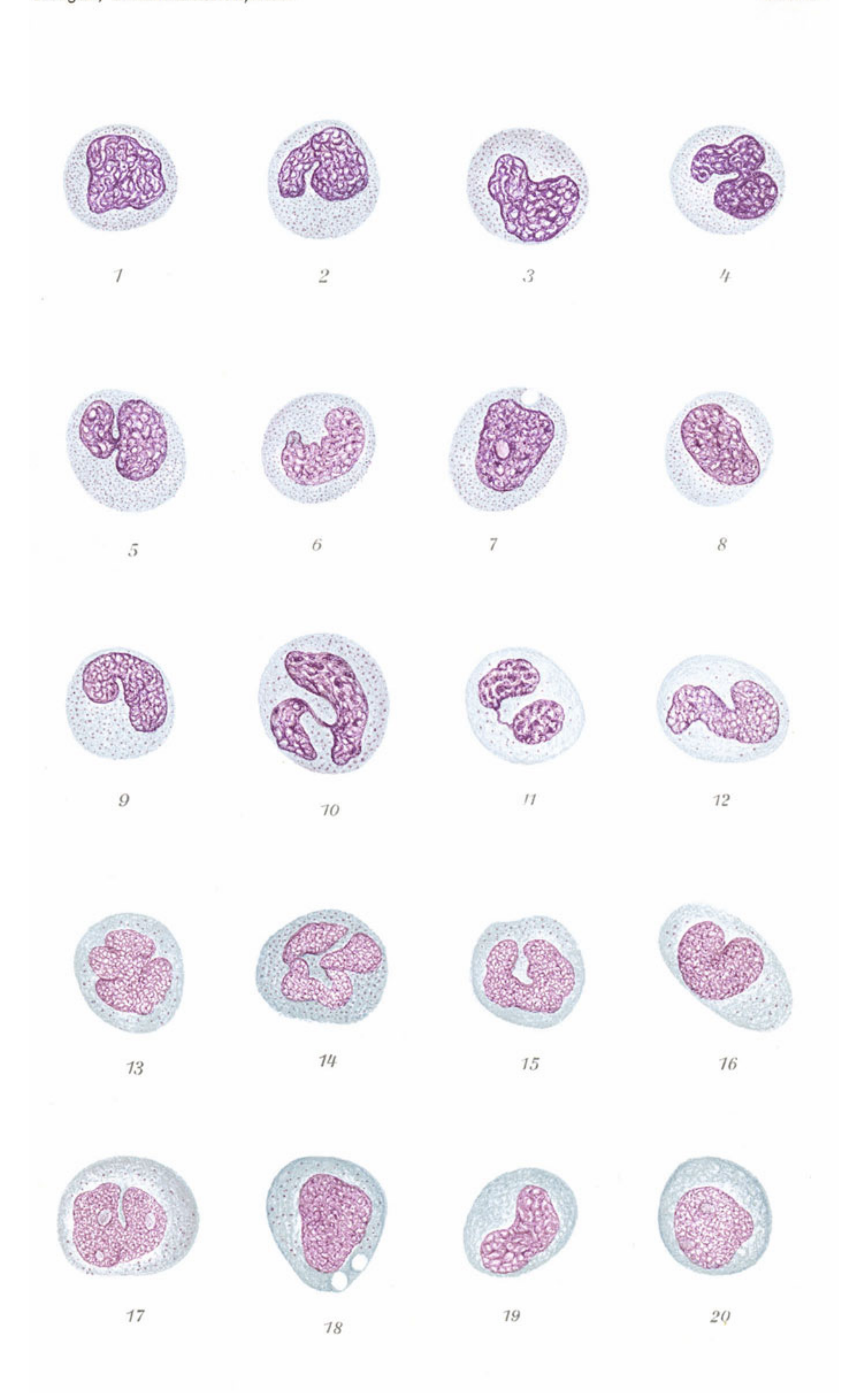
In Zelle 17 deutlich 2 Nukleolen zu erkennen, Granulierung spärlich.

In Zelle 14 (schwere Kinderanämie) Protoplasma stark basophil, Kern schleifenförmig.

Zelle 18 ähnlich, 2 Vakuolen.

Zelle 19. Ältere Zelle, ungranuliert, von Plasmazelle schwer abzugrenzen.

Zelle 20. Monoblast. Kern wabig, Chromatin noch wabig, Protoplasma feinfleckig.



R. Sarno pinx. Napoli.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel V.

Plasmazellen.

Zellen 1—4. Von einem Falle von Rubeola.

Zellen 1—3. Lymphoblastische Plasmazellen mit jungem, feinem Kern, bei Zellen 1 u. 3 Nukleolen sehr gut zu erkennen. Zellen sehr groß.

Zelle 4. Im Kern älter.

Zelle 5. Von einem Falle von lymphatischer Reaktion. Kern länglich, nicht mehr rund.

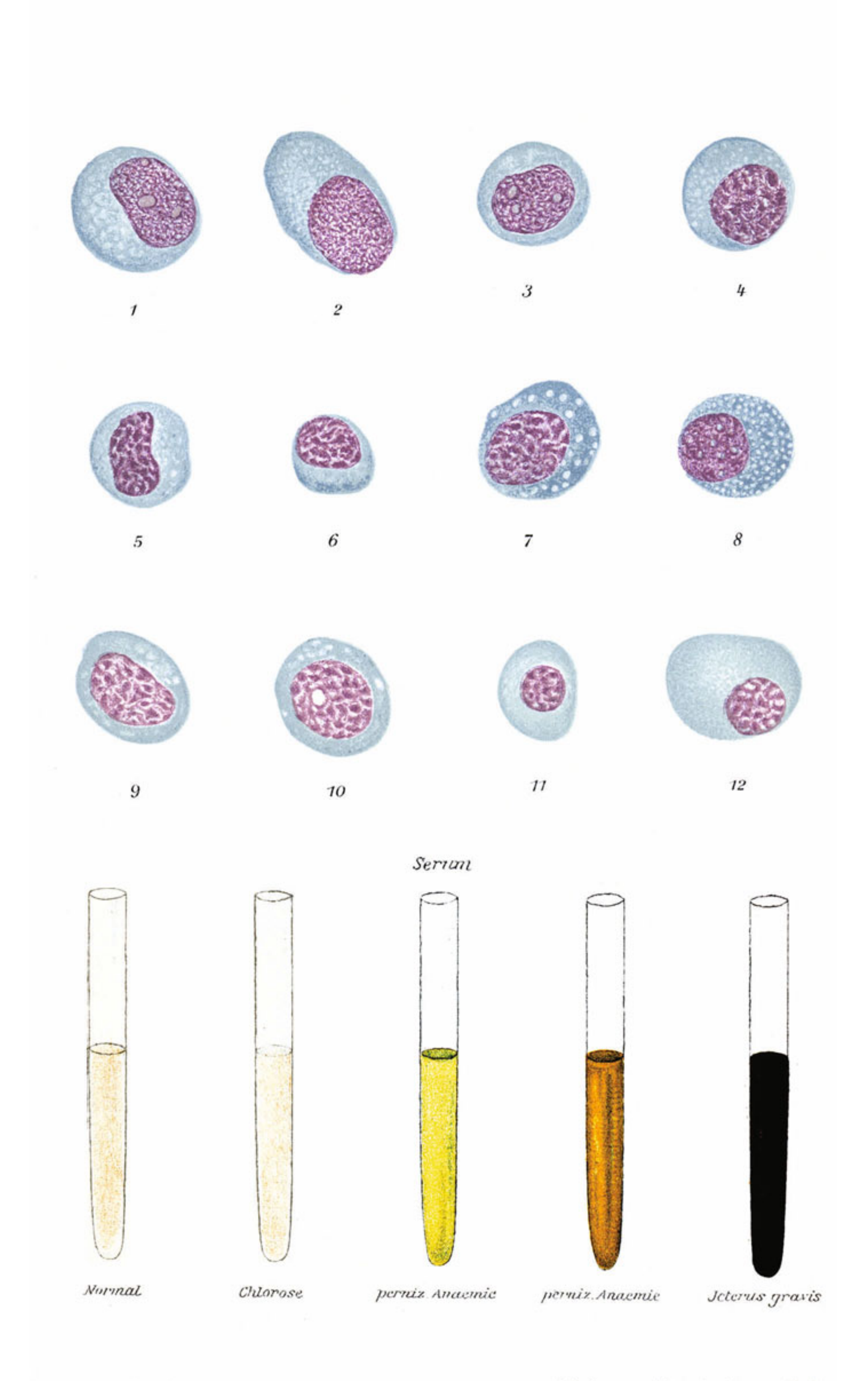
Zelle 6. Kleine Zelle bei Malaria tertiana.

Zelle 7—8. Bei einem Falle von Erythema infectiosum. Starke Vakuolisierungen.

Zellen 9—12. Plasmazellen aus dem Knochenmark bei einem Falle von Lungengangrän.

Serumfarben.

1. Normal.
2. Bei Chlorose (blaßwäßrig).
3. Bei perniziöser Anämie (goldgelb).
4. Ebenso (braungelb).
5. Bei sehr schwerem Icterus.

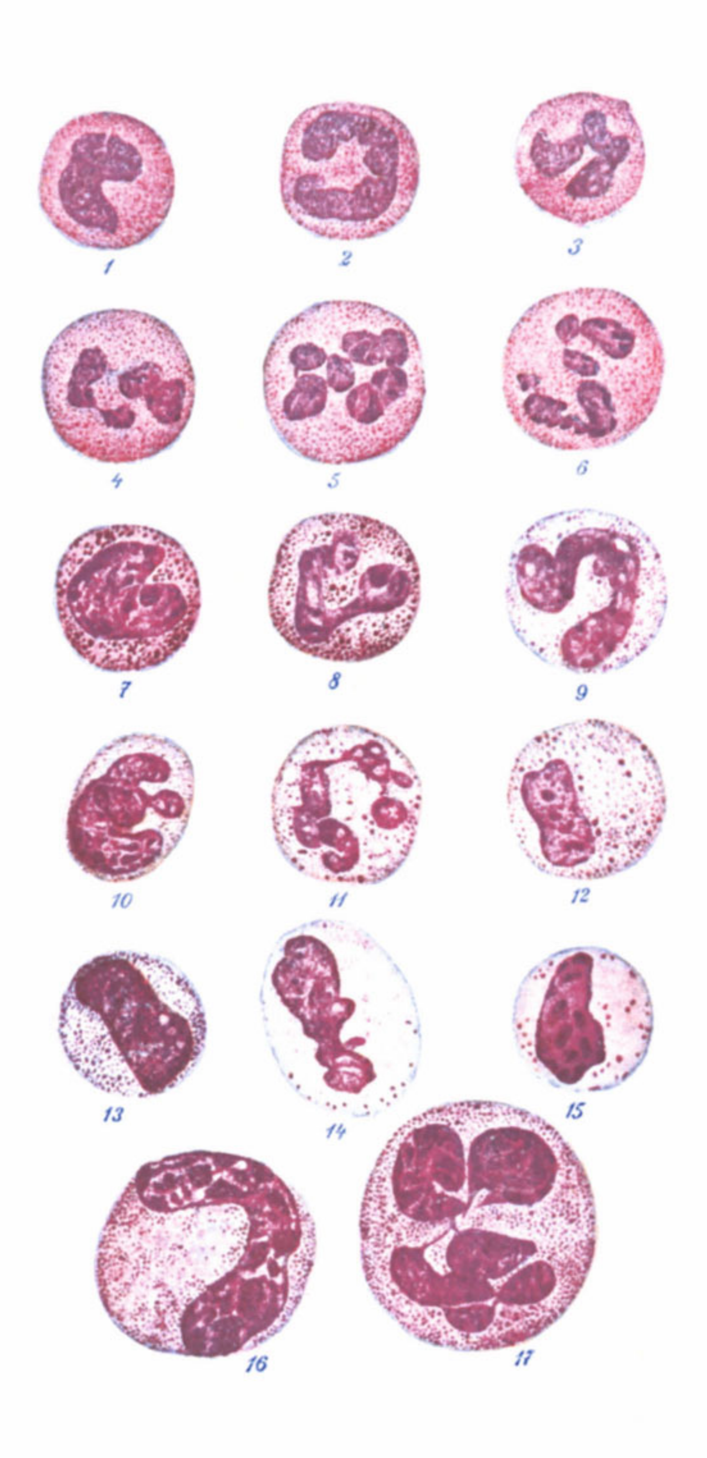


R. Sarno pinx. Napoli.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel VI.

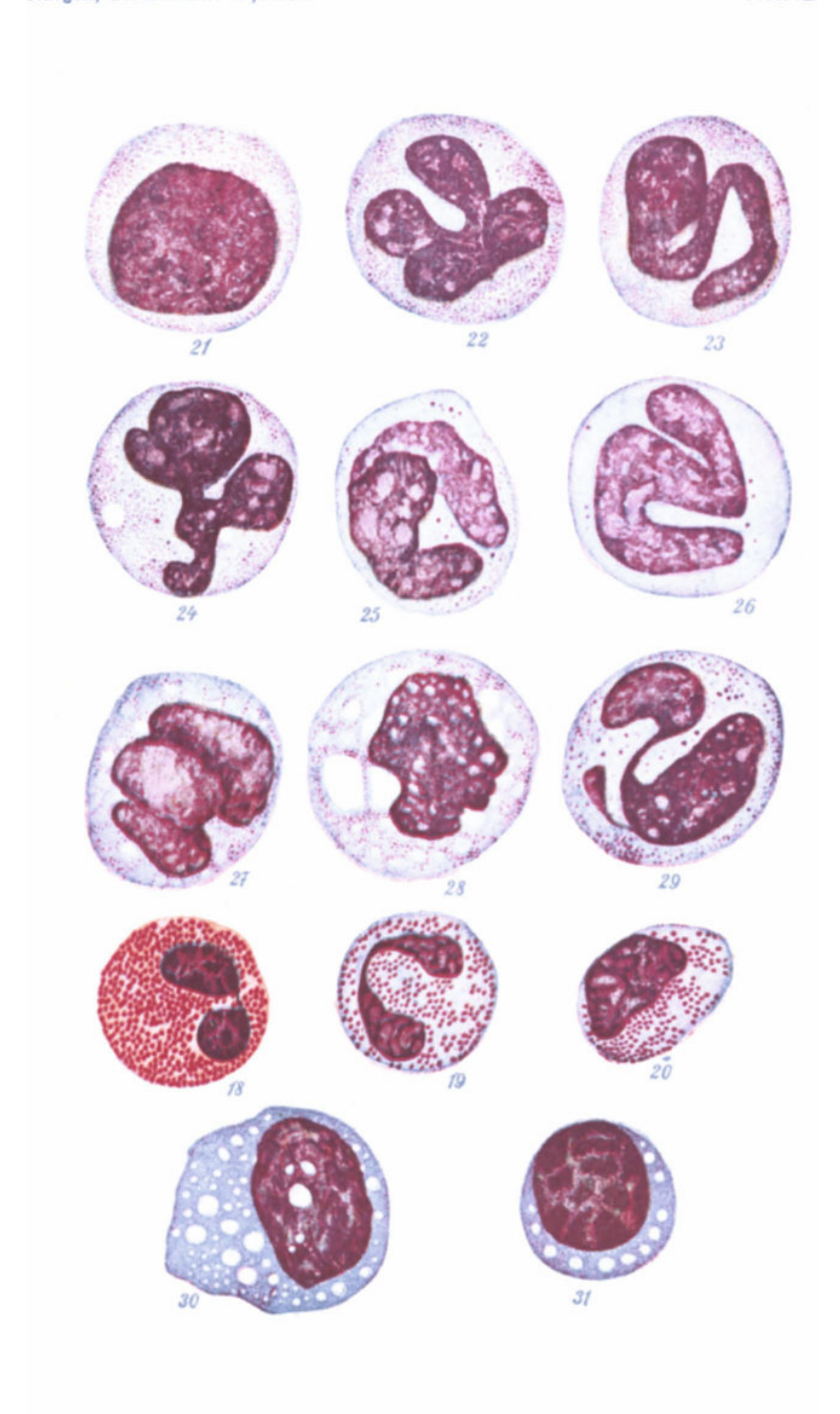
Zelle 1. Metamyelozyt.
Zelle 2. Plumpkerniger polymorphkerniger Leukozyt (1 u. 2 von Myelose).
Zellen 3—6. Normale neutrophile Zellen.
Zellen 7—16. Toxisch veränderte Zellen.
Zellen 7—10. Plumper, alter Kern, ohne Segmentierung, Granulation toxisch.
Zelle 11. Toxische Granula und Vakuolisierungen.
Zellen 12 u. 13. Toxisch granulierte altkernige Myelozyten.
Zellen 14 u. 15. Verminderung der Granulation.
Zelle 16. Große Zelle, altkernig, stark basophile Protoplasmafärbung.
Zelle 17. Riesenneutrophile bei postinfektiöser Leukozytose.



Verlag von Julius Springer in Berlin

Tafel VII.

Zelle 18. Normale Eosinophile.
Zellen 19 u. 20. Junge Eosinophile mit insuffizienter Granulationsbildung.
Zellen 21—28. Monozyten (große Mononukleäre und Übergangsformen).
Zelle 21. Rundkernig, normale Zelle.
Zelle 22 u. 23. Stark gelappt, normal granuliert.
Zelle 24. Stark gelappt, 2 Vakuolen.
Zellen 25 u. 26. Verminderte Kernfärbbarkeit. Beide mit geringer Granulation (schwere Pneumonie).
Zellen 27 u. 28. Schwer toxisch verändert. Vakuolisierungen.
Zelle 29. Kernsegmentierung und geringe Granulation.
Zellen 30 u. 31. Plasmazellen, Zelle 30 stark vakuolisiert.



Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel VIII.

Die normalen Leukocyten des menschlichen Blutes (Tafel VIII u. IX).

Triazidfärbung. Vergrößerung 850fach, 46—48 aber 700fach.

Zellen 1 u. 2. Kleiner u. größer. Lymphocyt, letzterer mit reichlicherem Protoplasma.
Zellen 3 u. 4. Monocyten, 3 einer, mit feinster, deutlicher Körnelung, bei Triazid, 4 ein anderer ohne deutliche Granula, aber Protoplasma rosa.
Zellen 5—7. Monocyten mit sehr deutlicher, in Triazid gefärbten Granula aus normalem Blute.
Zellen 8 u. 9. Polymorphkernige neutrophile Leukocyten.
Zelle 10. Eosinophile Zelle.
Zellen 11 u. 12. Mastzellen, die 1. mit ungefärbter (aufgelöster) Granulation. Die Zelle fällt im Präparat durch ihr aufdringliches Weiß auf. Die 2. (aus leukämischem Blut mit starker Mastzellenvermehrung) zeigt einzelne schwärzl. Körnchen.
Einzelne Zellkerne (größerer Lymphocyt, neutrophile und eosinophile Zellen) zeigen Farbstoffniederschläge. (Sehr häufig bei Verwendung von etwas älterem Triazid.)

Jennerfärbung. Vergrößerung 850fach, 58 u. 62 aber 700fach.

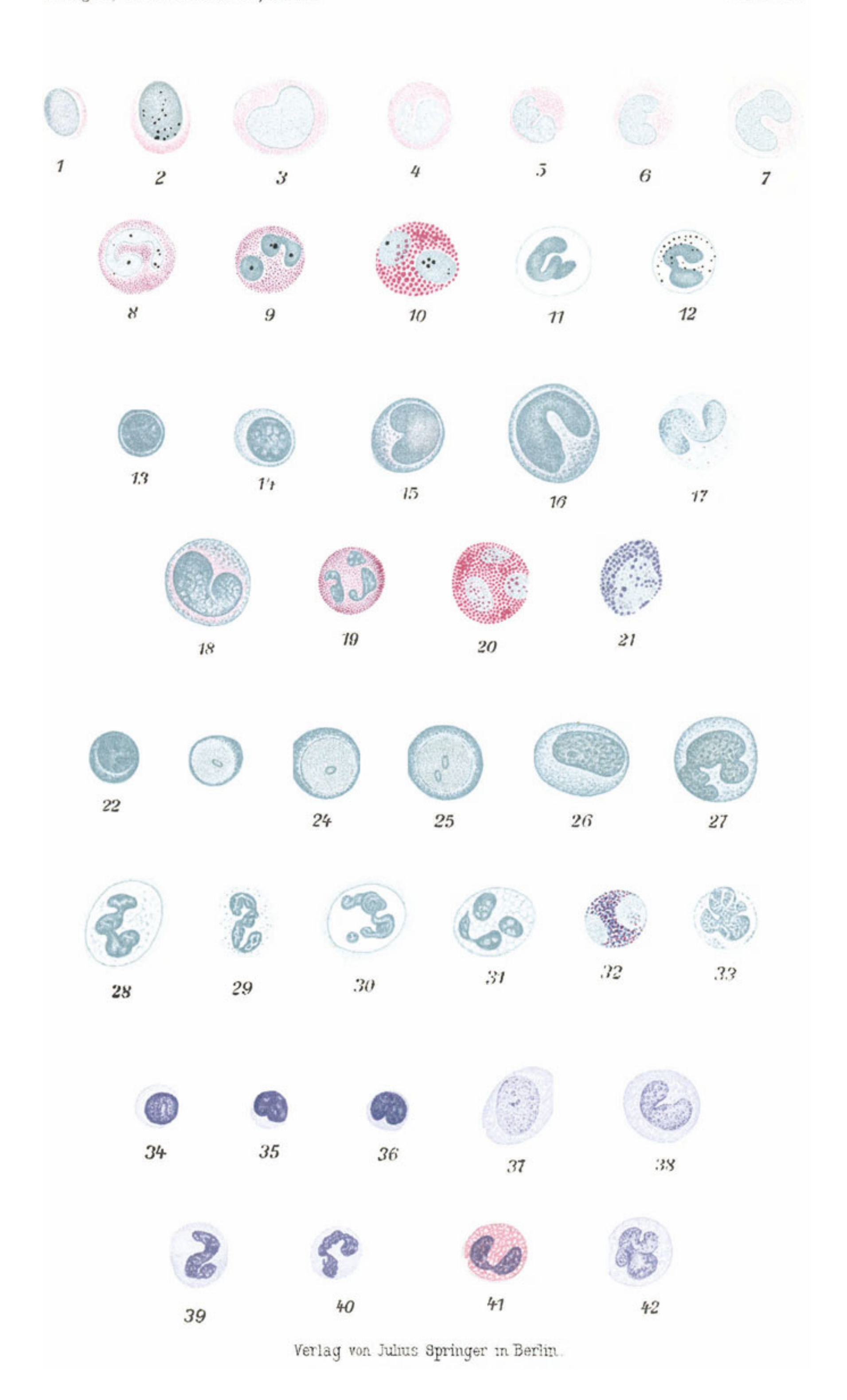
Zellen 13 u. 14. Kleiner u. größer. Lymphocyt mit basophilem Protoplasmaretikulum.
Zelle 15. Monocyt, basophiles Protoplasmanetzwerk.
Zellen 16—18. Monocyten mit basophilem Protoplasmaretikulum, die mittlere Zelle zeigt 12 feine, sehr distinkte rote Granula. Die Basophile des Protoplasmas bei den 3 Zellen ist sehr wechselnd, z. T. von der Färbung abhängig.
Zelle 19. Neutrophile polymorphkernige Zelle. Der Kern ist dunkler (Basichromatin) und heller (Oxychromatin) gefärbt, im ganzen erheblich dunkler als bei der folgenden Zelle.
Zelle 20. Eosinophile Zelle.
Zelle 21. Mastzelle, Kern blau, Granula violettblau, grob.

Methylenblaufärbung. Vergrößerung 850fach, nur 70 u. 74 700fach.

Zellen 22—25. Lymphocyten. Die erste Zelle bei gewöhnlicher Fixation. Kern dunkler als Protoplasma. Die folgenden 3 Exemplare sind bei starker Hitze fixiert. Protoplasma jetzt stärker blau (mit basophilem Retikulum, keine Granula!) als der blasse Kern, der 1—2 Kernkörperchen mit dicker Nukleolarwand zeigt.
Die ersten beiden Lymphocyten aus normalem Blut, die letzten beiden sind große normale Lymphocyten (Fall von mediastinalem Lymphosarkom).
Zellen 26 u. 27. Monocyten mit basophilem Protoplasmanetzwerk. Kernstruktur grob netzartig.
Zellen 28—30. Polymorphkernige neutrophile Leukocyten, die 1. Zelle mit schwach angedeutetem basophilen Netzwerk (Blut einer Leukocytose), die 2. sehr schwaches Protoplasmaretikulum, aber mit einigen sehr distinkten blauen Granula (ebenfalls junge Zelle), die 3, ohne basophiles Retikulum aus normalem Blut.
Zelle 31. Eosinophile. Die Körnelung ist als negative sichtbar. Das Protoplasma ist schwach basophil.
Zellen 32 u. 33. Mastzellen. Die erste mit violetter wasserbeständiger Granulation (starke Mastzellenvermehrung bei tuberkulösem Granulom der Lymphdrüsen), die 2, zweite aus normalem Blut, Granula völlig im Wasser gelöst, Andeutung von basophilem Protoplasma.

Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergrößerung 700fach.

Zellen 34—36. Lymphocyten, der erste rundkernig, die folgenden mit deutlicher Einkerbung des Kerns.
Zelle 37. Monocyt, Kern zeigt sehr feines Chromatingerüst, Protoplasmabasophil.
Zelle 38. Monocyt, Kernstruktur völlig wie bei der vorhergehenden Zelle,
Zellen 39 u. 40. Neutrophile polymorphkernige Zellen, Kerne sehr basichromatinreich mit kleinen Lücken aus Oxychromatin.
Zelle 41. Eosinophile, Kern ähnlich gebaut im Chromatingerüst.
Zelle 42. Mastzelle, Granula in Wasser gelöst, Protoplasma schwach basophiles Retikulum. Kern arm an Basichromatin, blaß.



Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel IX.

Ungefärbtes Blutpräparat und verschiedene, besonders pathologisch vorkommende Zellarten.

Vergrößerung 700fach, nur Zellen 127 u. 128 1000fach.

Zellen 1—3. Ungefärbtes Präparat. Die roten Blutkörperchen liegen zum Teil isoliert, zum Teil in Geldrollen. Eine Zelle links unten zeigt bereits Stechapfelform. Der Hämoglobingehalt der Erythrocyten ist gut.

Es sind feine Fibrinnetze entstanden. Das oberste Netz zeigt feine Körnchen; zum Teil handelt es sich um körniges Fibrin, zum Teil um Blutstäubchen, die unter tanzenden Bewegungen beständig ihre Lage verändern.

Die Blutplättchen sind bereits vollständig untergegangen. Man erkennt drei Leukocyten, oben einen Lymphocyten, links eine grob granulierte eosinophile Zelle, deren Körner wie Fett glänzen, unten einen polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, dessen Körnelung überaus fein beschaffen ist und sich mit größter Leichtigkeit von der groben eosinophilen unterscheiden läßt.

Zelle 4. Eosinophile bei Jennerfärbung mit Einschlüssen, unregelmäßig, zackig, hellaufleuchtend farblos oder bei anderer Einstellung schwarz. Abbildung in Schwarzeinstellung.

Zelle 5. Eosinophile bei Giemsafärbung mit denselben Einschlüssen. Einstellung als helleuchtende Gebilde.

Zelle 6. Monocyten, Giemsafärbung, mit viergliedriger Streptokokkenkette. Protoplasma basophil, aber die feine Granulation sehr deutlich.

Fall von Peniskarzinom. Diagnose Sepsis hauptsächlich aus dem Blutbefund gestellt und durch die Sektion bestätigt.

Zelle 7. Pathologischer Lymphocyt, „Riederzelle", mit abnormer Kernlappung und sehr schönen Vakuolen. Fall von akuter lymphatischer Leukämie. Viele Zellen dieser Art s. Taf. 15.

Zellen 8 u. 9. Megakaryocyten aus der Leber einer embryonalen Maus.

Giemsafärbung zeigt die bei Zelle 117 perinukleär angeordnete Granulation mit Freibleiben einer peripherischen Zone.

Zelle 10. Plasmazelle bei Giemsafärbung. Exzentrischer Kern mit ziemlich deutlicher Radstruktur, sehr stark ausgebildeter perinukleärer Hof. Leicht vakuolisiertes Protoplasma mit ca. 12 feinen Azurgranula.

Man könnte die Zelle auch als Lymphocyten in Übergang zu Plasmazelle auffassen. Fall einer lymphatischen kleinzelligen Leukämie bei 6jährigem Kinde.

Zelle 11. Plasmazelle bei Hämatoxylinfärbung: Exzentrischer Radkern, perinukleärer Hof, tief basophiles vakuolisiertes Protoplasma. Derselbe Fall wie bei Zelle 118.

Zellen 12 u. 13. Andere Plasmazellen, etwas weniger typisch. Derselbe Fall wie bei Zelle 118.

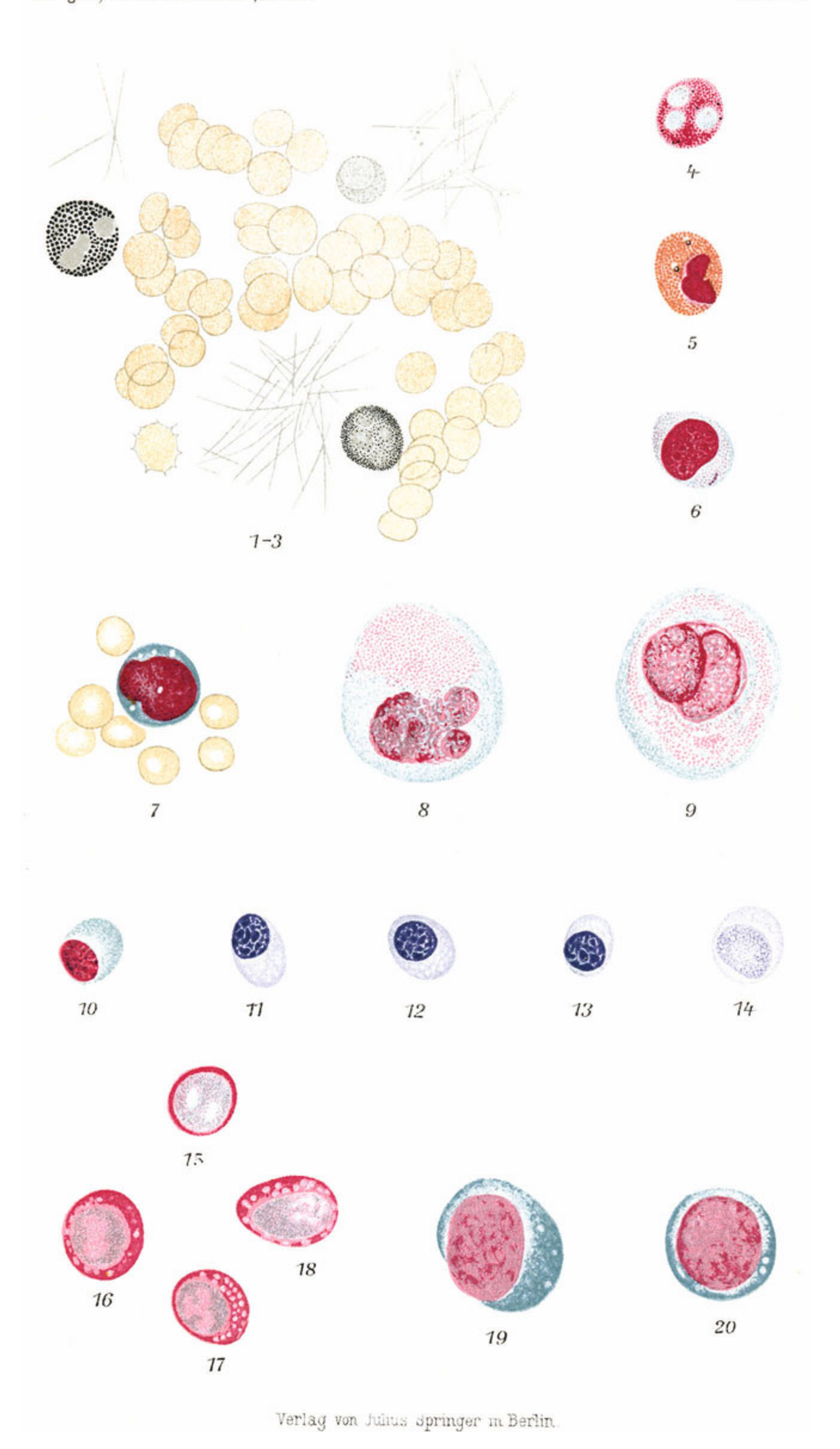
Zelle 14. Lymphoblastische Plasmazelle bei Hämatoxylinfärbung. Derselbe Patient wie bei Zelle 118. Unterschied gegenüber den typischen Plasmazellen sehr prägnant. Zelle größer, Kern größer, heller, mit feinem netzartigen Chromatingerüst, 3 Nukleolen. Kein perinukleärer Hof.

Gemeinsam: tief basophiles Protoplasma mit Vakuolen.

Zellen 15—18. Plasmazellen, bei Pankreas-Fettgewebsnekrose (I.-D. Wolpiansky, Zürich (1905). Pyronin-Methylgrünfärbung. 3 Plasmazellen und ein großer Lymphocyt (oben!). Protoplasma der Plasmazellen breit, stark basophil und vakuolär, Kern exzentrisch violett, nicht blau wie an dem Lymphocyt.

Zellen 19 u. 20. Plasmazellen bei Giemsafärbung. Kern groß, netzförmiges Chromatingerüst. Protoplasma tief basophil und vakuolisiert.

Fall von Encephalitis mit starker Leukocytose.



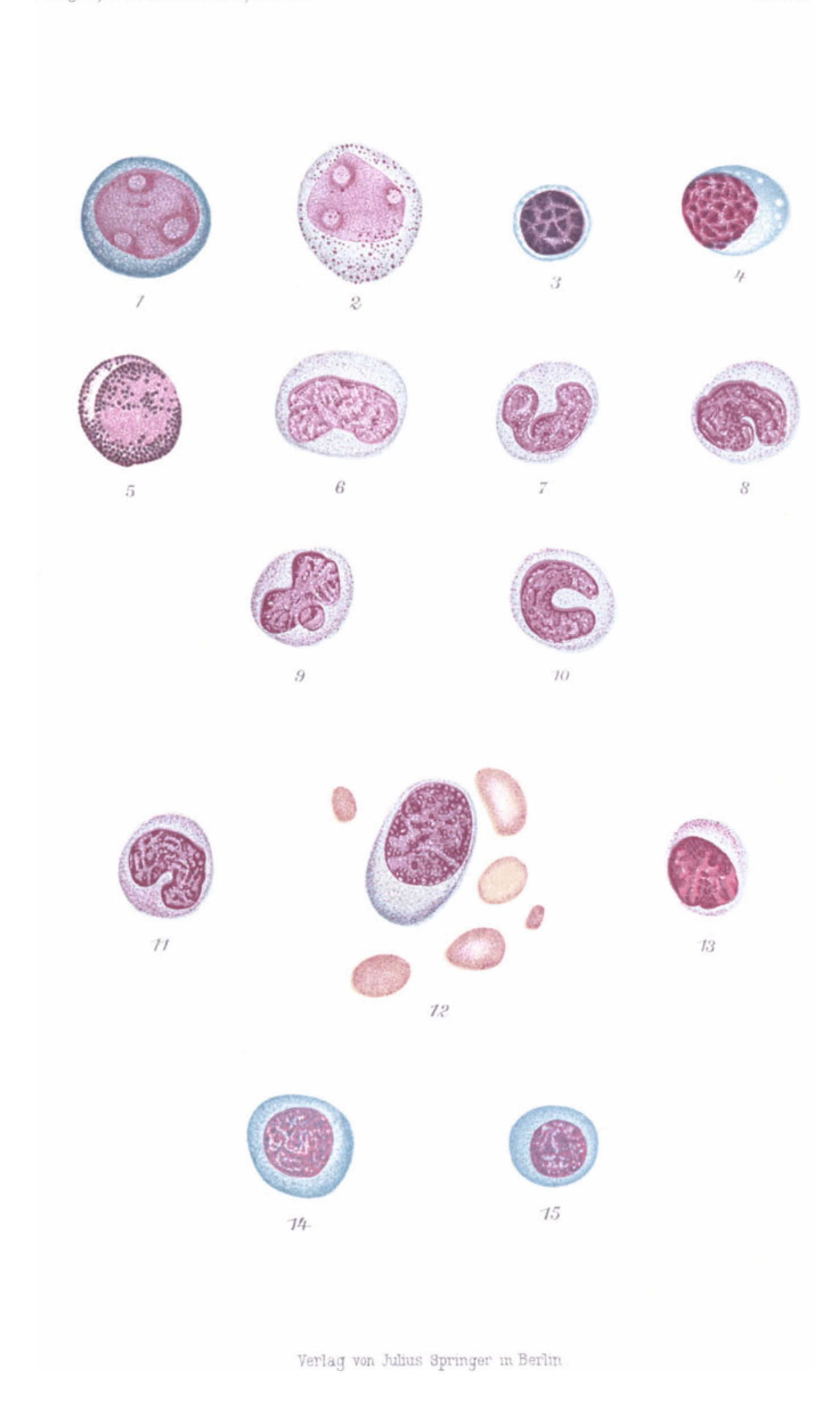
Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel X.

(Giemsafärbung.) Vergrößerung 800 fach.

Zelle 1. Myeloblast mit 3 Nukleolen.
Zelle 2. Unreifer Myelocyt mit 3 Nukleolen und grober und feiner azurphiler, unreif neutrophiler Granulation.
Zelle 3. Radkernlymphocyt (Radkernstruktur des Kerns).
Zelle 4. Radkernplasmazelle (ebenso und Vakuolen im Protoplasma).
Zelle 5. Mastzellenmyelocyt (fein gebauter Kern).
Zellen 6—11 u. 13. Monocyten (man beachte die Kernstruktur).
Zelle 12. Megaloblast (jungkernig), feine Kernstruktur, enorm große Zelle
Zellen 14, 15. Basophile Erythroblasten der embryonalen menschlichen Leber: Kernstruktur ganz anders als an Lymphocyten. Protoplasma tiefblau.

(Aus Noorden-Pirquet: Enzyklopädie der inneren Medizin. Berlin: Springer. In Vorbereitung — Abschnitt Morphologie des Blutes: Naegeli.)



Verlag von Julius Springer in Berlin

Tafel XI.

Myeloblasten. Zellen 1—4.

Nukleolenreiche, fein retikuläre Zellen von einer chronischen Myelose.

Myelozyten. Zellen 5—25. Chronische Myelose.

Unreife neutrophile Myelozyten. Zellen 5—8.

Kern retikulär, jung. Protoplasma blau, Granula azurophil, purpurrot.

Halbreife neutrophile Myelozyten. Zellen 9—13.

Kern gröber, älter, Protoplasma zum Teil oxyphil, Granula zum Teil feiner, besonders in Zelle 13.

Reife neutrophile Myelozyten. Zellen 14—17.

Kern grob, alt. Protoplasma oxyphil, Granula fein neutrophil; in Zelle 14 noch einige gröbere Granula.

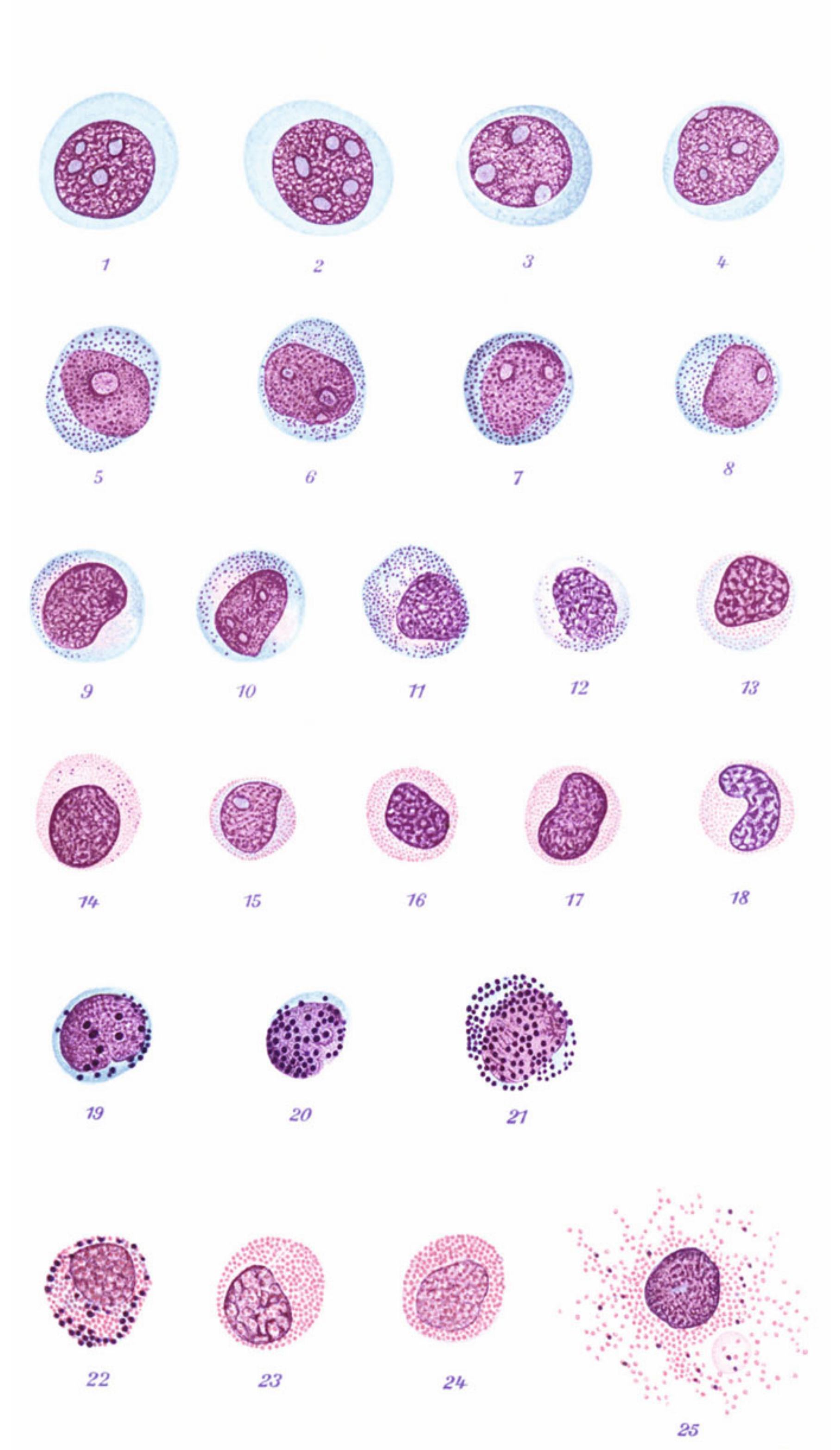
Metamyelozyt. Zelle 18.

Basophile Myelozyten. Zellen 19—21.

Zellen 19 u. 20 sehr jung.
Zelle 21 etwas älter.

Eosinophile Myelozyten. Zellen 22—25.

Zellen 22 u. 25 mit unreifer, noch zum Teil basophiler Granulation.
Zellen 23 u. 24. Feine eosinophile Granula.



R. Sarno pinx. Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin

Tafel XII.

Ferratazellen. Zellen 1—3 (Vgl. Text S. 256).

Große, junge Myelozyten, mit maschigem Kern, schwammartiger Chromatinanordnung, Zelle sehr lädierbar, im Protoplasma Granulierung oft in Stäbchenform (chronische Myelose). Hämohistiozyten von Ferrata.

Megakaryozyten (junge Maus, Knochenmark).

Zelle 4 mit zum Teil blauem, basophilem Protoplasma, zum Teil feiner Azurgranulation.

Zelle 5 mit Azurgranulierung.

Megakaryozyten (Fall von subakuter Myelose). Blut.

Die Zellen 1—10 zeigen die Bildung von Knochenmarksriesenzellen aus Myeloblasten. Kernpyknose, Plättchensaum.

Zelle 6. Große Zelle mit Kernlappung, Protoplasma noch basophil.

Zellen 7 u. 8. Kleinere Zellen, entsprechen noch abnormen Myeloblasten.

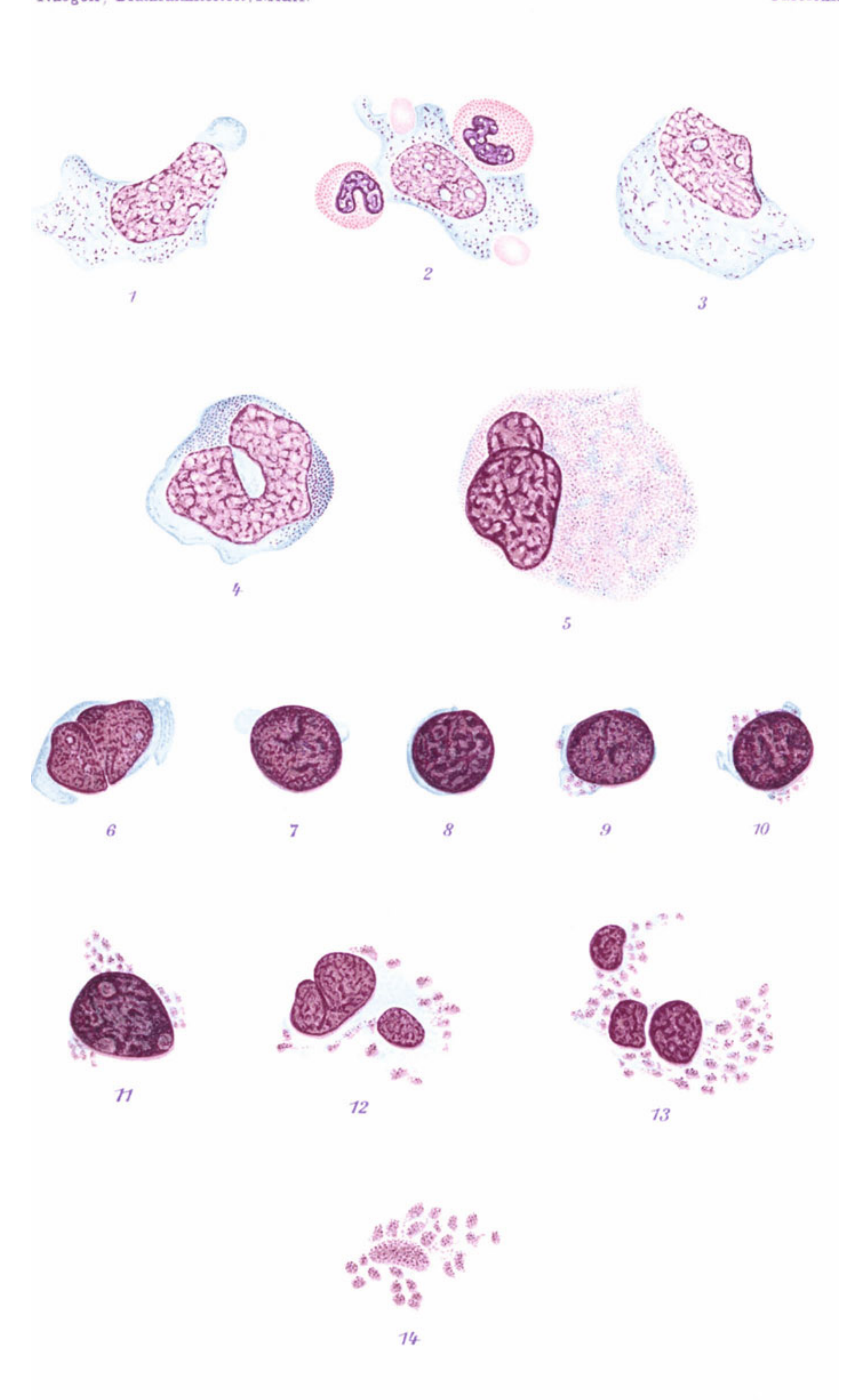
Zellen 9 u. 10. Mit Plättchen.

Zellen 6, 7 u. 8 auch als Megakaryoblast zu bezeichnen.
Der Fall enthielt massenhaft derartige Zellen.

Megakaryozytenkernteile. Zellen 11—13. Blut.

Zellen 11—13. Chronische Myelose, in großer Zahl.

Zelle 14. Plättchenhaufen um ein Riesenplättchen.



R. Sarno pinx. Napoli Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel XIII.

Myeloblasten (abnorme Typen).

Zellen 1—9. Verschiedene Zellen von akuter Myeloblastenleukämie.

Zelle 1. Feinretikulär, nukleolenreich, annähernd nacktkernig.

Zelle 2. Gröberer Kernbau, 1 Nukleolus, protoplasmaarm, einige unregelmäßige Protoplasmaauswüchse.

Zelle 3. Noch gröberer Kern, Zelle mit 1 Nukleolus, nacktkernig.

Zelle 4. Ähnlich, kein Nukleolus.

Mikromyeloblasten. Zellen 5—9.

Zelle 5. Ähnlich, wie Zelle 4, von einem Falle mit akuter Myeloblastenleukämie. Die isolierte Zelle ist von einem Lymphozyten kaum sicher zu unterscheiden.

Zelle 6. Typischer Mikromyeloblast, mit 1 großen Nukleolus.

Zellen 7—9. Mikromyeloblasten mit Chromatinverdichtung.

Im Präparate waren nur Myeloblasten aller Größen vorhanden, keine Lymphoblasten. Myeloblasten mit tiefblauem Protoplasma.

Zelle 10. Myeloblast mit tiefblauem Protoplasma.

Myeloblasten mit amitotischer Teilung.

Zellen 11—17. Myeloblasten mit amitotischer Teilung.

Zelle 15. Zugleich fleckiges Protoplasma.

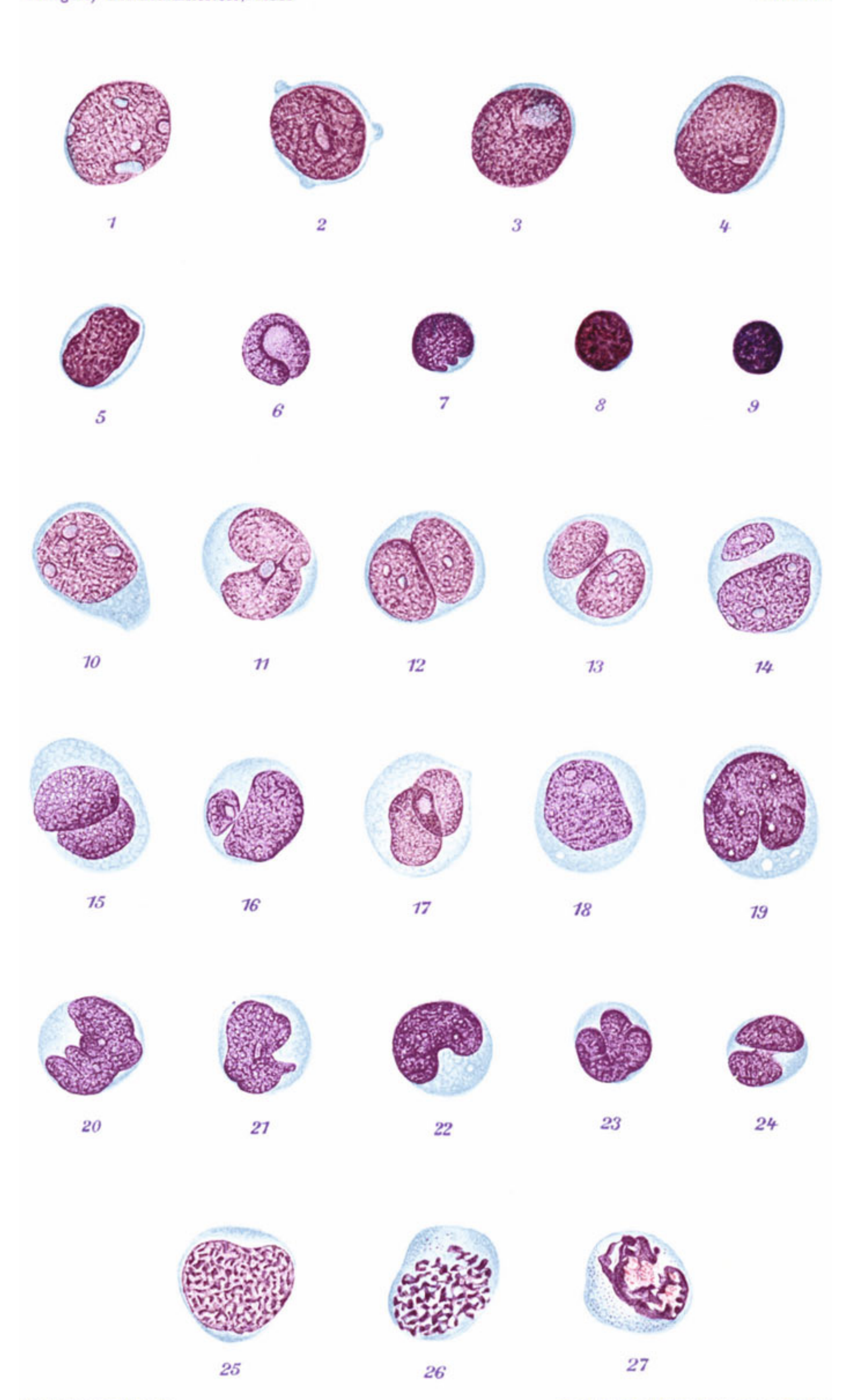
Zellen 18 u. 19. Mit Chromatinverdichtungen und Vakuolisierung.

Zellen 20—24. Mikromyeloblasten mit Kernlappungen und Teilungen (frühere Riederformen).

Kernverdichtungen und Übergänge zu myeloblastischen Plasmazellen.

Zellen 25—27. Mitotische Teilungen.

Zelle 25. Beginn, Felderung des Kernes.



R. Sarno pinx. Napoli.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel XIV.

Abnorme **Myelozyten**formen bei akuter **Myeloblastenleukämie.**

Zellen 1—3. Übergang des basophilen Protoplasmas in oxyphiles um den Kern, **ohne** Granulationsbildung.

Zellen 4—7 u. 9. Kernteilungen bei Myelozyten mit rudimentärer Granulierung in Zellen vom Charakter der Zellen wie 1—3.

Die Granula sind fein und spärlich.

Zelle 8. Rudimentäre junge Azurgranula (Promyelozyten).

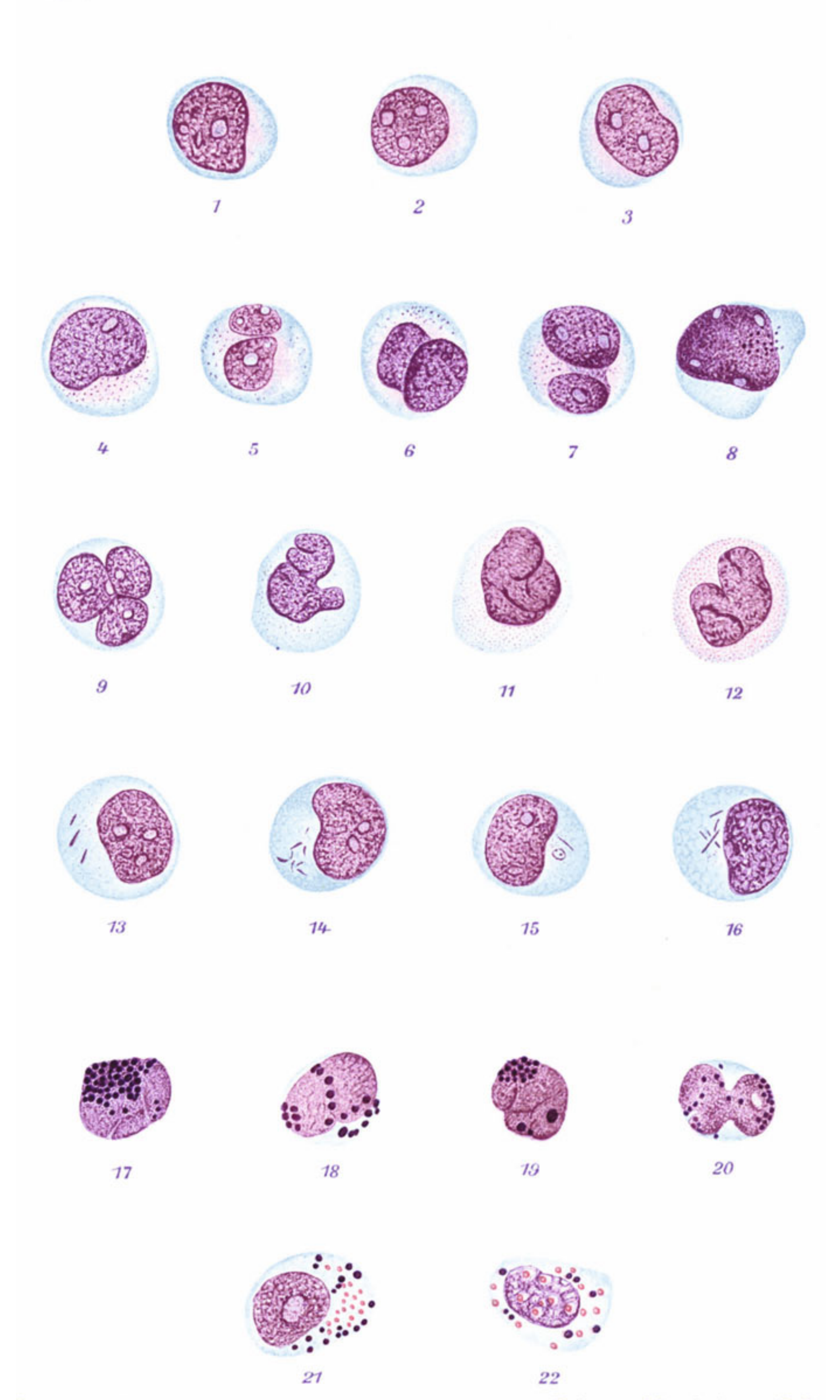
Zellen 10—12. Abnorme Myelozyten.

Kern lappig, monozytenartig, das Protoplasma zeigt die Übergänge von basophil zu oxyphil in Zelle 12, während richtige Monozyten diese Veränderung im Protoplasma nicht aufweisen.

Zellen 13—16. Vom Charakter von Myeloblasten mit Azurstäbchen, in Zelle 15 ein Ring (akute Myeloblastenleukämie).

Zellen 17—20. Abnorme basophile Myelozyten mit rudimentärer Granulation. Zum Teil nacktkernige Formen.

Zellen 21 u. 22. Abnorme eosinophile Myelozyten, rudimentäre Granulationsbildung.

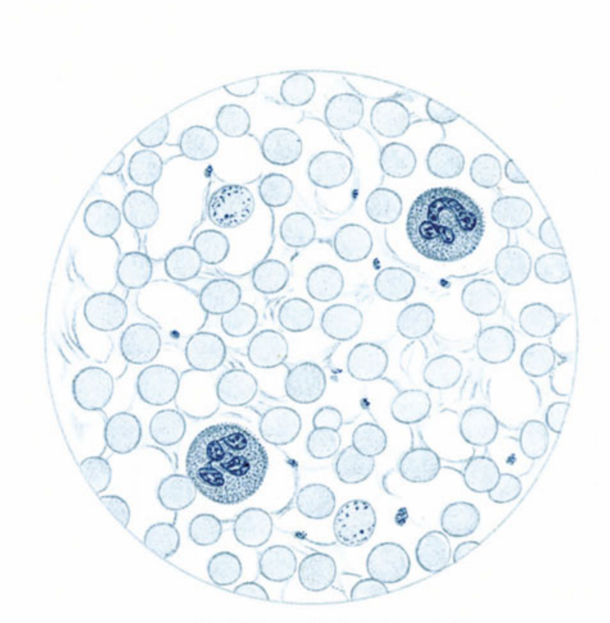


R. Sarno pinx. Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin

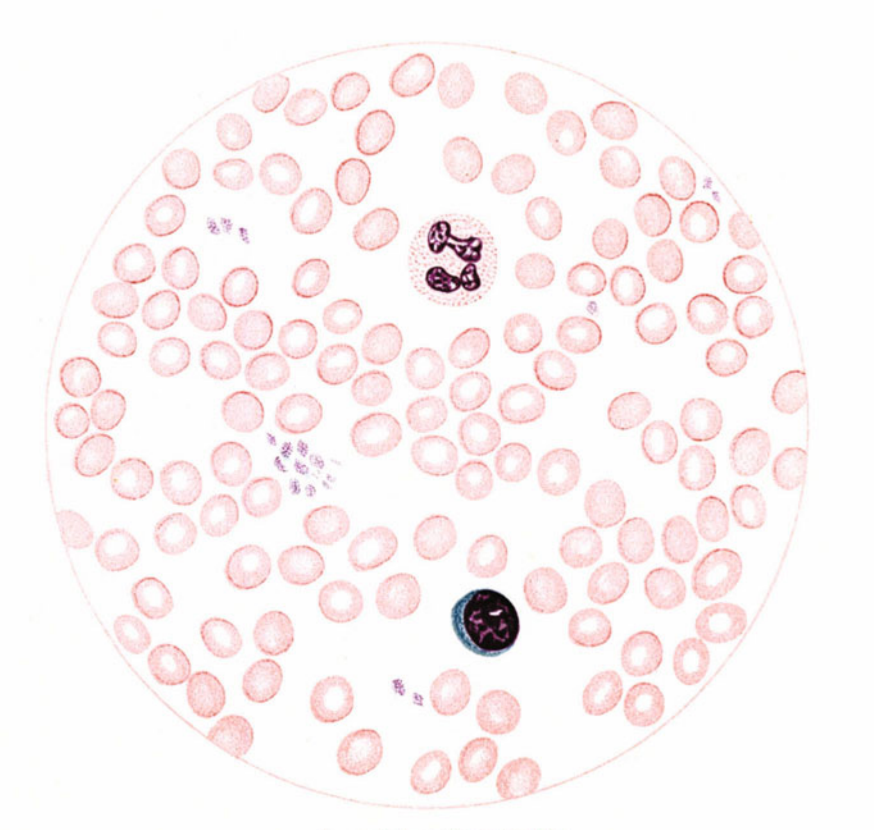
Tafel XV.

a) Vitalfärbung. Methylenblau 1:500.
Erythrozyten, zwei neutrophile Leukozyten, Blutplättchen.

b) Giemsafärbung (normales Blut).
Erythrozyten, ein neutrophiler Leukozyt, ein Lymphozyt, Blutplättchen.



Vitalfärbung. Methylenblau 1:500



Giemsafärbung. Normales Blut.

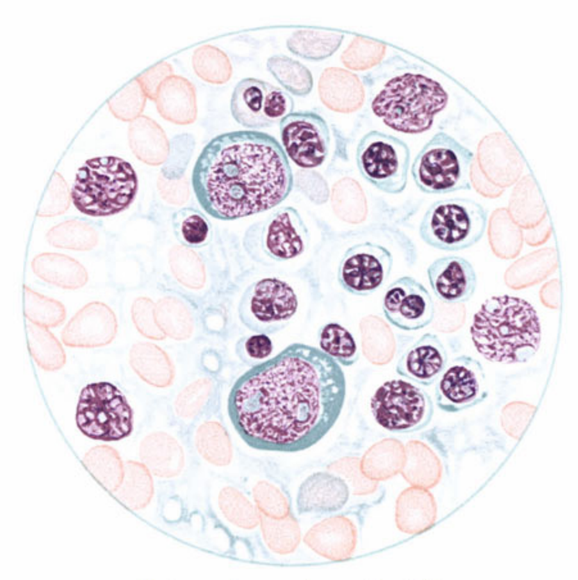
R. Sarno pinx. Napoli.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

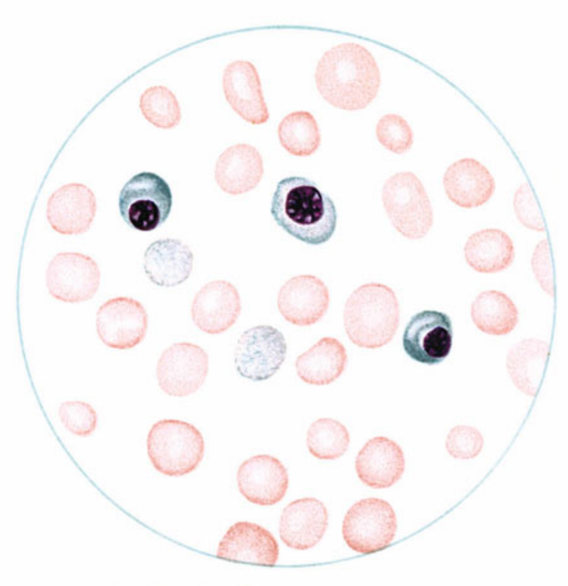
Tafel XVI.

Embryonales Blut.

1. Leberausstrich eines 4 Monate alten Fötus. 2 Proerythroblasten, zahlreiche Normoblasten.
2. Embryonales Blut. Gleicher Fall, nicht kombiniert. Blut aus dem noch schlagenden Herzen entnommen.



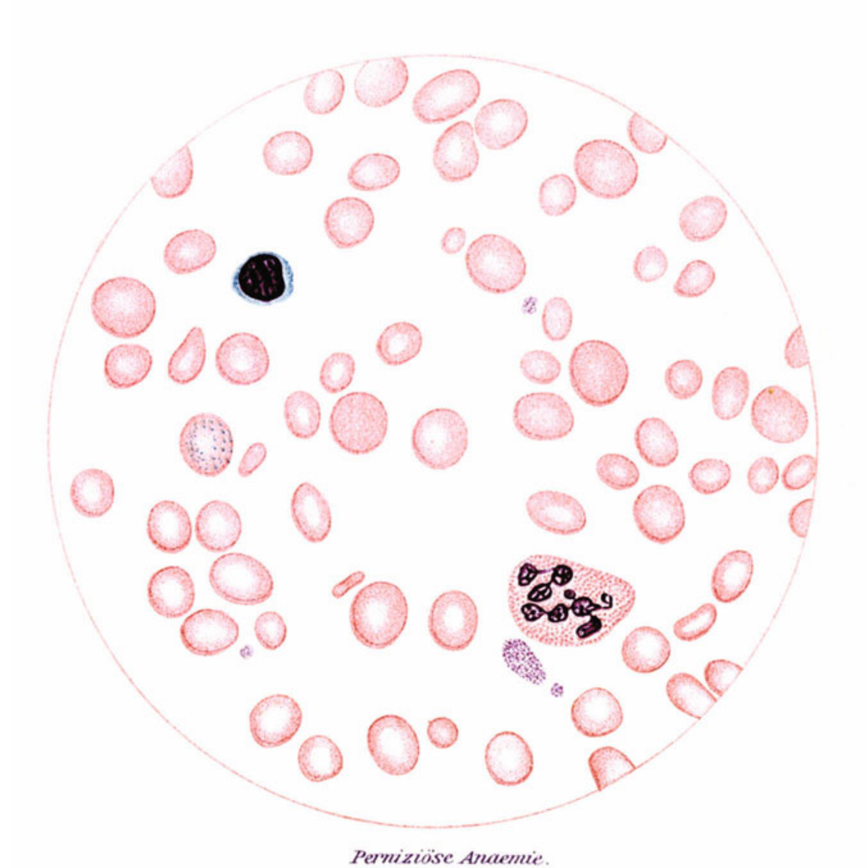
Blut aus der embryonalen Leber eines Foetus von 4 Monaten.



Herzblut des Foetus von 4 Monaten.

Tafel XVII.

Perniziöse Anämie mit Megalo-Aniso-Mikrozytose, wenig Blutplättchen, ein stark übersegmentierter Neutrophiler, ein Riesenblutplättchen.



Perniziöse Anaemie.

R. Sarno pinx. Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin

Tafel XVIII.

Blutbild einer perniziösen Anämie.

(Giemsafärbung.) Vergrößerung 700 fach.

Alle Zellen zeigen ausgezeichnete Hämoglobinfärbung, trotz bestehender hochgradigster Anämie.

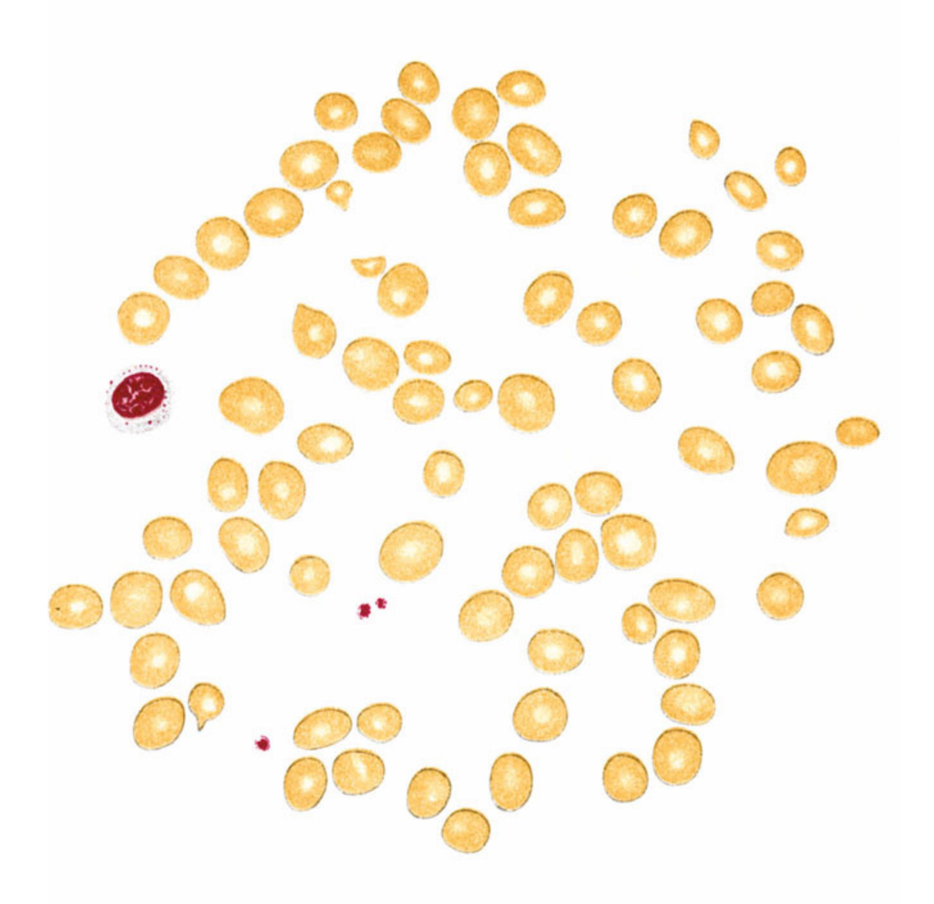
Starke Anisocytose mit vielen Megalocyten.

Anderseits auch oft Mikro-Poikilocyten.

Keine polychromatischen Zellen (waren im Präparat nur äußerst spärlich).

Wenige Blutplättchen.

Im Gesichtsfeld ein Lymphocyt mit schöner Azurgranulation.



Perniziöse Anaemie. Giemsafärbung.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel XIX.

Perniziöse Anämie.

1. Kompensierter Fall. Hb. 94%. Alle Zellen fast von der nämlichen Größe, selten ein Poikilozyt. Die neutrophile Zelle zeigt die Übersegmentierung.
2. Vorgeschrittener Fall. Hb. 11%. 3 Stunden ante mortem. Aniso-Megalo-Poikilozytose. Starke Polychromasie, rechts im Bilde ein polychromatischer Megaloblast, links ein Riesenneutrophiler mit plumpem Kern, unten eine Zelle mit Jollykörpern.

Perniziöse Anaemie in der Remission mit 94 % Hb.

Perniziöse Anaemie, Hb. 11 % 3 Stunden vor dem Tode.

R. Sarno pinx. Napoli.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel XX.

Blutbild einer Knochenmarkskarzinosis mit schwerer Anämie (Giemsafärbung).
(Nicht kombiniertes Bild.)

Vergrößerung 700 fach.

Im Präparat eine enorme Zahl kernhaltiger Erythrocyten, 7 im Gesichtsfeld, in anderen bis über 20.

1 Erythroblast groß, aber vom Normoblastentypus, Makroblast.

4 Erythroblasten mit Kernzerfall, 2 mit gleichzeitiger basophiler Punktierung, nur 1 Erythroblast des Gesichtsfeldes orthochromatisch.

Viele Erythrocyten polychromatisch, besonders die großen als Makrocyten. Starke Anisocytose. Mikro-Poikilocytosis.



Blut bei Carcinosis des Knochenmarkes.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel XXI.

Blutbild einer Anaemia pseudoleucaemica (oder pseudoperniciosa) infantum.
(Giemsafärbung.)

Vergrößerung 700fach.

4 Erythroblasten, einer sehr groß, aber doch auch von Normoblastentypus. Makroblast. 3 typische Normoblasten.

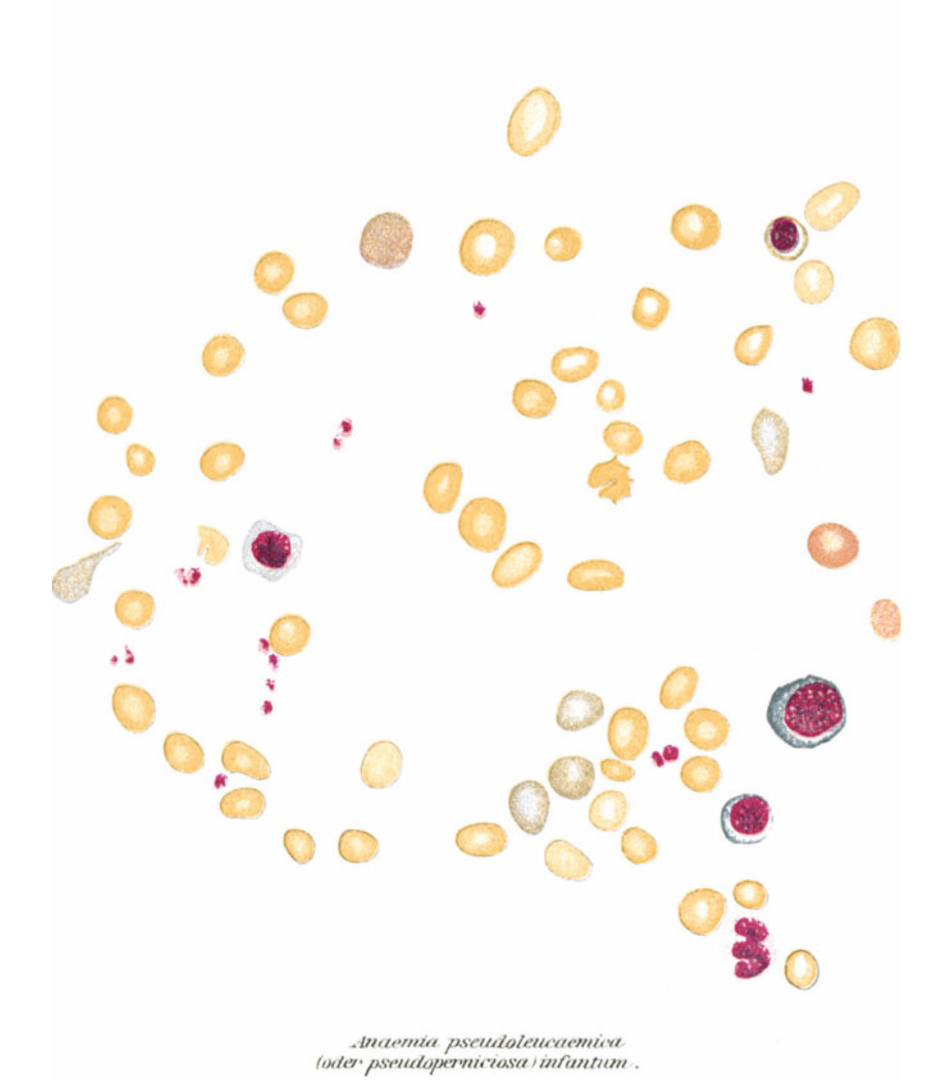
1 neutrophiler Leukocyt.

Polychromasie verschiedenen Grades, weitaus am stärksten in dem großen Normoblasten, aber auch in verschiedener Abstufung in Erythrocyten vorhanden.

Anisocytose. Poikilocytose. Mikrocyten.

Stechapfelbildung eines roten Blutkörperchens rechts der Mitte. (Eintrocknungserscheinung.)

Zahlreiche Blutplättchen.



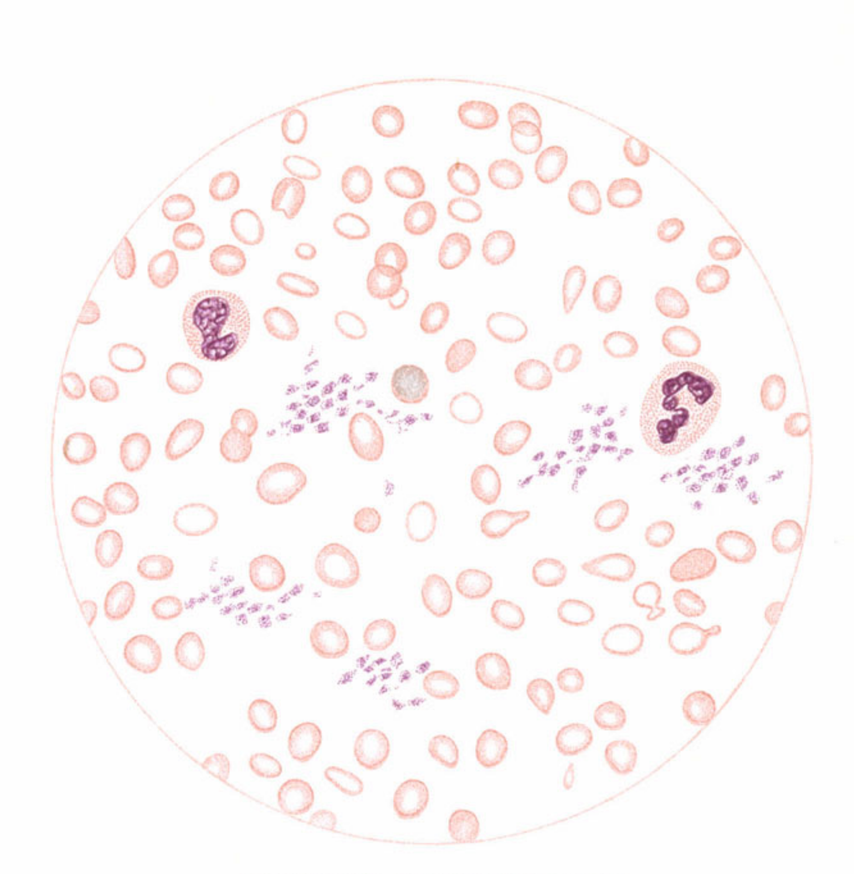
Anaemia pseudoleucaemica (oder pseudoperniciosa) infantum.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

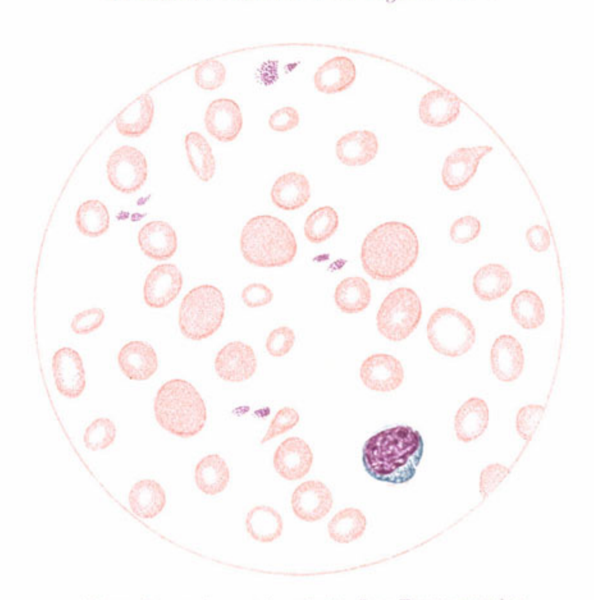
Tafel XXII.

Sekundäre Anämie.

1. Mikro-Aniso-Poikilozytose. Zellen blaß. Plättchen viele.
2. Sekundäre Anämie in Regeneration. Man sieht neben kleinen blassen Roten einige große, gutgefärbte (junge) Zellen (Makrozyten). Links basophile Punktierung.



Sekundaere Anaemie ohne Regeneration.



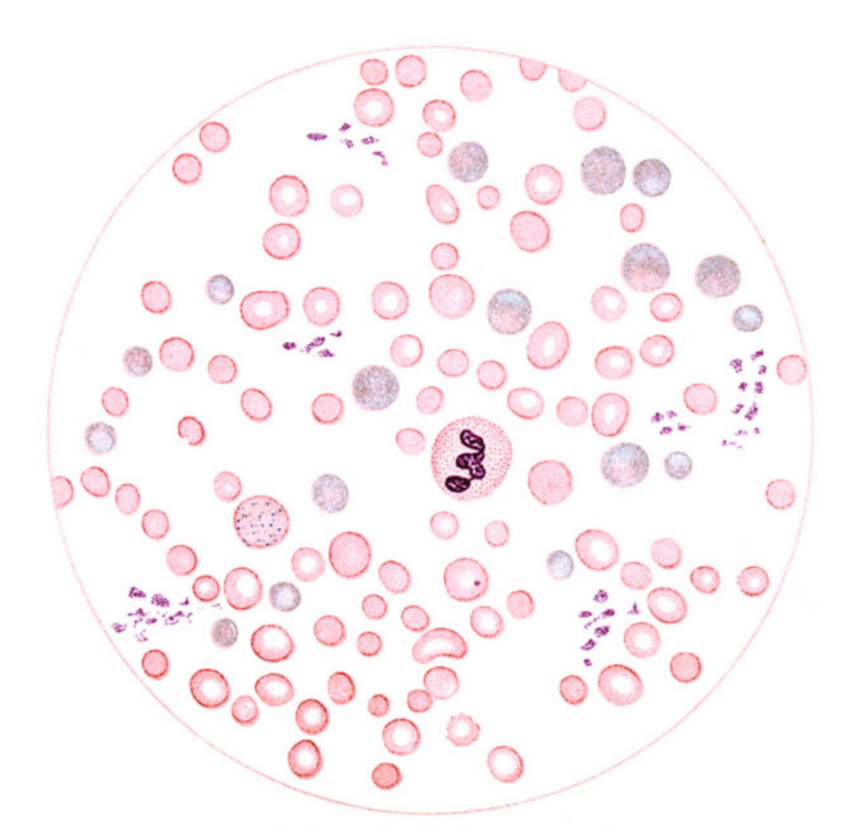
Sekundaere Anaemie mit starker Regeneration.

R. Sarno pinx Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin

Tafel XXIII.

Konstitutionelle (familiäre) hämolytische Anämie.

Ausgesprochene Mikrozytose, trotzdem abnorm hoher Volumenwert! Viele polychromatische, meist größere (= junge) Zellen. Eine Zelle mit Howell-Jollykörper, eine mit basophiler Punktierung. Sehr viele Blutplättchen.



Konstitutionelle (familiäre) haemolytische Anaemie.

R. Sarno pinx. Napoli

Verlag von Julius Springer in Berlin

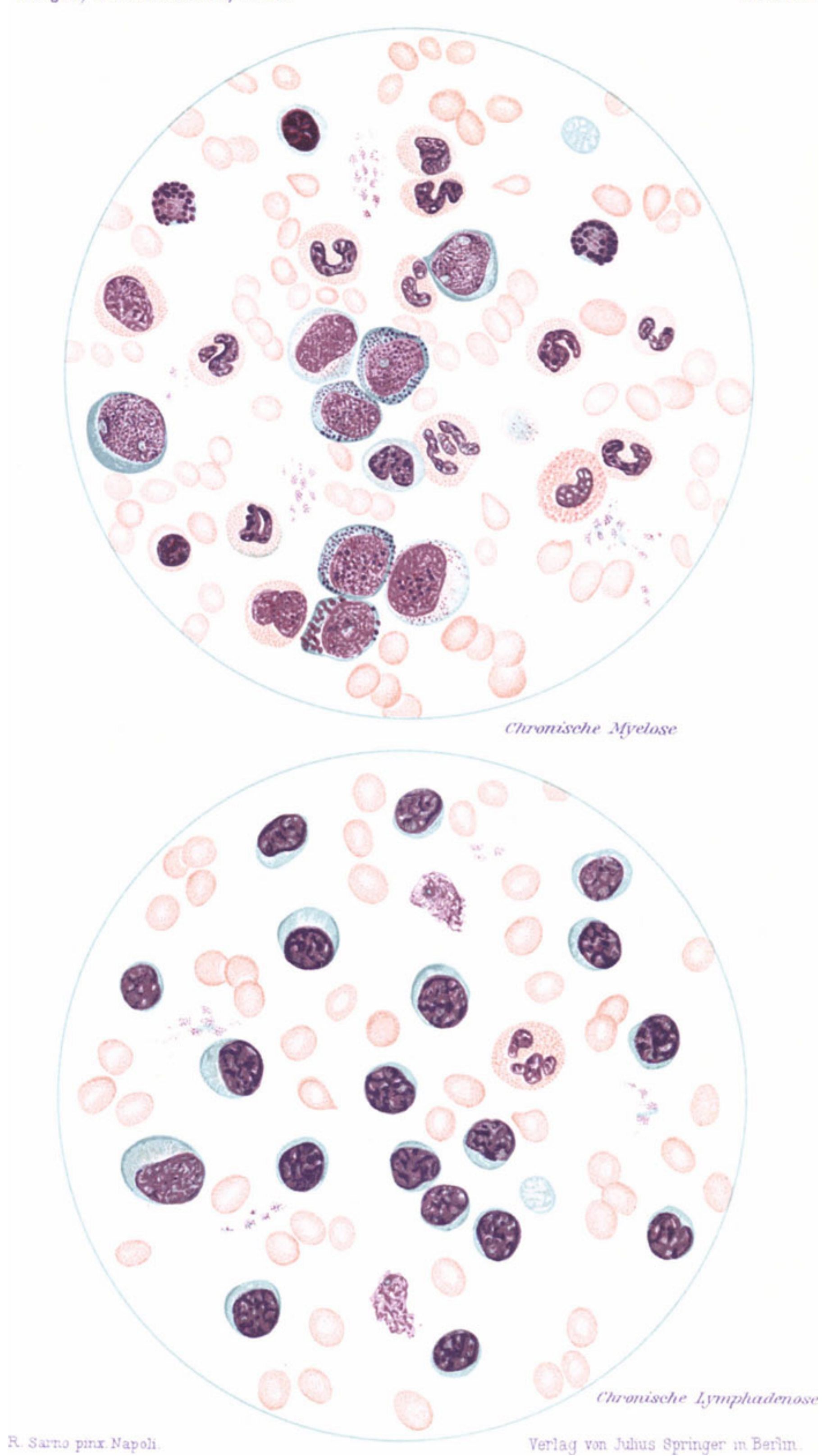
Tafel XXIV.

Chronische Myelose.

Fall mit 340 000 weißen Zellen. Links und oben rechts der Mitte je ein Myeloblast, daneben zahlreiche Myelozyten, zumeist unreife. Über dem Myeloblasten links ein reifer Myelozyt (oxyphiles Protoplasma). Links oben Normoblast, links außen oben ein Mastmyelozyt.

Chronische Lymphadenose.

Altkernige, kleine Zellen. Oben und unten je ein zerdrückter Kern (Gumprechtsche Schollen).



Chronische Myelose

Chronische Lymphadenose

R. Sarno pinx. Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin.

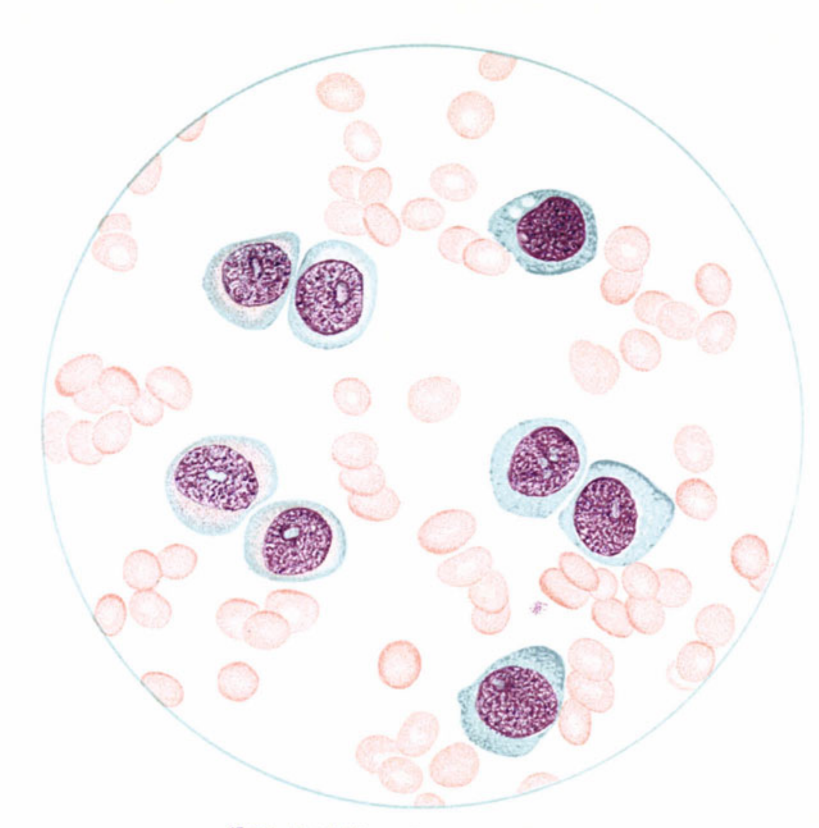
Tafel XXV.

Akute großzellige Myeloblasten-Leukämie.

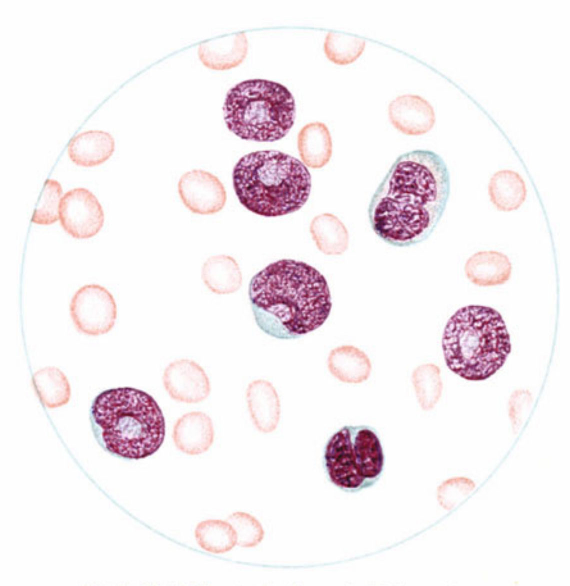
In einzelnen Zellen beginnende Reifung des Protoplasmas, das oxyphiler wird, nirgends aber Granulabildung.

Akute kleinzellige Myeloblasten-Leukämie.

Pathologische Myeloblasten.



Akute Myeloblastenleukaemie, großzellig.



Akute Myeloblastenleukaemie, kleinzellig.

R. Sarno pinx. Napoli. Verlag von Julius Springer in Berlin.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Methodik der Blutuntersuchung. Mit einem Anhang: **Zytodiagnostische Technik.** Von Dr. **A. v. Domarus,** Direktor der Inneren Abteilung des Auguste Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Weißensee. Mit 196 Abbildungen und 1 Tafel. (Aus: Enzyklopädie der klinischen Medizin. Allgemeiner Teil.) 1921. GZ. 18.6

Beiträge zur Photographie der Blutspektra, unter Berücksichtigung der Toxikologie der Ameisensäure. Von Reg.-Rat Dr. med. **E. Rost,** Mitglied des Reichsgesundheitsamtes, Dr. med. **Fr. Franz,** ständ. Mitarbeiter im Reichsgesundheitsamte, und Dr. phil. **R. Heise,** technischer Rat im Reichsgesundheitsamte. Mit 8 Abbildungen im Text und 7 Tafeln in photographischer Reproduktion. 1909. GZ. 9

Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. Begründet von **Hermann Lenhartz,** fortgesetzt und umgearbeitet von Professor Dr. **Erich Meyer,** Direktor der Medizinischen Klinik in Göttingen. Zehnte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 196 Textabbildungen und 1 Tafel. 1922. Gebunden GZ. 12

Leitfaden der Mikroparasitologie und Serologie mit besonderer Berücksichtigung der in den bakteriologischen Kursen gelehrten Untersuchungsmethoden. Ein Hilfsbuch für Studierende, praktische und beamtete Ärzte. Von Professor Dr. **E. Gotschlich,** Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Gießen, und Professor Dr. **W. Schürmann,** Privatdozent der Hygiene und Abteilungsvorstand am Hygienischen Institut der Universität Halle a. S. Mit 213 meist farbigen Abbildungen. 1920. GZ. 9.4; gebunden GZ. 12

Taschenbuch der speziellen bakterio-serologischen Diagnostik. Von Dr. **Georg Kühnemann,** Oberstabsarzt a. D., praktischer Arzt in Berlin-Zehlendorf. 1912. GZ. 2.8

Die Serodiagnose der Syphilis. Von Dr. **Carl Bruck,** Privatdozent und Oberarzt der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau. 1909. GZ. 4.8

Verlag von J. F. Bergmann in München

Mikromethoden zur Blutuntersuchung. Von **Ivar Bang,** weiland o. Professor der physiologischen und medizinischen Chemie an der Universität Lund. Vierte und fünfte, unveränderte Auflage. Mit 7 Abbildungen im Text. 1922. GZ. 3

Lehrbuch der Harnanalyse. Von **Ivar Bang,** o. Professor der medizinischen und physiologischen Chemie an der Universität Lund. 1918. Gebunden GZ. 7,6

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zur Zeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Der Harn sowie die übrigen Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier. Ihre Untersuchung und Zusammensetzung in normalem und pathologischem Zustande. Ein Handbuch für Ärzte, Chemiker und Pharmazeuten sowie zum Gebrauche an landwirtschaftlichen Versuchsstationen. Unter Mitarbeit zahlreicher Fachgelehrter. Von Universitätsprofessor Dr. **C. Neuberg** in Berlin. 2 Teile. 1911. GZ. 58

Neuere Harnuntersuchungsmethoden und ihre klinische Bedeutung. Von Dr. **M. Weiß** in Wien. (Sonderabdruck aus Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Band XXII.) 1922. GZ. 1.2

Die quantitative organische Mikroanalyse. Von Dr. med. **Fritz Pregl**, Dr. phil. h. c., o. ö. Professor der medizinischen Chemie und Vorstand des Medizinisch-Chemischen Instituts an der Universität Graz, korresp. Mitglied der Akademie der Wissenschaften in Wien. Zweite, durchgesehene und vermehrte Auflage. Mit 42 Textabbildungen. 1923. Gebunden GZ. 12

Die Abderhaldensche Reaktion. Ein Beitrag zur Kenntnis von Substraten mit zellspezifischem Bau und der auf diese eingestellten Fermente und zur Methodik des Nachweises von auf Proteine und ihre Abkömmlinge zusammengesetzter Natur eingestellten Fermenten. Von **Emil Abderhalden**, Professor Dr. med. et phil. h. c., Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. (Fünfte Auflage der „Abwehrfermente".) Mit 80 Textabbildungen und 1 Tafel. 1922. GZ. 11

Die Erkrankungen der Milz, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. Bearbeitet von **H. Eppinger, O. Groß, N. Guleke, H. Hirschfeld, E. Ranzi. — Die Erkrankungen der Milz.** Von Privatdozent Dr. med. **Hans Hirschfeld** in Berlin. Mit 16 zum größten Teil farbigen Textabbildungen. — **Die hepato-lienalen Erkrankungen.** (Pathologie der Wechselbeziehungen zwischen Milz, Leber und Knochenmark.) Von Professor Dr. **Hans Eppinger** in Wien. Mit einem Beitrag: **Die Operationen an der Milz bei den hepato-lienalen Erkrankungen.** Von Professor Dr. **Egon Ranzi** in Wien. Mit 90 zum größten Teil farbigen Textabbildungen. (Aus: Enzyklopädie der klinischen Medizin. Spezieller Teil.) 1920. GZ. 23.5

Die Malaria. Eine Einführung in ihre Klinik, Parasitologie und Bekämpfung. Von Obermedizinalrat Professor Dr. **Bernhard Nocht**, Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg, und Professor Dr. **Martin Mayer**, Abteilungsvorsteher am Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg. Mit 25 Textabbildungen und 3 lithographischen Tafeln. 1918. GZ. 8

Das wolhynische Fieber. Von Privatdozent Dr. med. **Paul Jungmann**, Assistent der I. Medizinischen Klinik der Charité, Berlin. Mit 47 Textabbildungen. 1919. GZ. 5.55

Infektionskrankheiten. Von Professor **Georg Jürgens** in Berlin. Mit 112 Kurven. (Fachbücher für Ärzte, Bd. VI.) 1920. Gebunden GZ. 7.4

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zur Zeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Von Dr. **V. Kafka,** Privatdozent, Leiter der Serologischen Abteilung der Psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Friedrichsberg in Hamburg. Zweite, verbesserte Auflage. Mit 29 Textabbildungen. 1922. GZ. 2

Grundriß der Hygiene. Für Studierende, Ärzte, Medizinal- und Verwaltungsbeamte und in der sozialen Fürsorge Tätige. Von Professor Dr. med. **Oscar Spitta,** Geh. Reg.-Rat, Privatdozent der Hygiene an der Universität Berlin. Mit 197 zum Teil mehrfarbigen Textabbildungen. 1920. GZ. 13.5; gebunden GZ. 16.5

Das Sputum. Von Professor Dr. **H. v. Hoeßlin** in Berlin. Mit 66 größtenteils farbigen Textfiguren. 1921. GZ. 15

Praktisches Lehrbuch der Tuberkulose. Von Professor Dr. **G. Deycke,** Hauptarzt der Inneren Abteilung und Direktor des Allgemeinen Krankenhauses in Lübeck. Zweite Auflage. Mit 2 Textabbildungen. (Fachbücher für Ärzte, Band V.) 1922. Gebunden GZ. 7

Das Tuberkulose-Problem. Von Privatdozent Dr. med. et phil. **Hermann v. Hayek** in Innsbruck. Dritte, neubearbeitete Auflage. Mit 48 Textabbildungen. Erscheint im Frühjahr 1923

Immunbiologie — Dispositions- und Konstitutionsforschung — Tuberkulose. Von Dr. **Hermann v. Hayek** in Innsbruck. 1921. GZ. 1.8

Tuberkulose, ihre verschiedenen Erscheinungsformen und Stadien sowie ihre Bekämpfung. Von Dr. **G. Liebermeister,** leitender Arzt der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Düren. Mit 16 zum Teil farbigen Textabbildungen. 1921. GZ. 11.5

Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Von Dr. **Julius Bauer,** Privatdozent für innere Medizin an der Wiener Universität. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 63 Textabbildungen. 1921. GZ. 20

Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre. Von Dr. **Julius Bauer,** Privatdozent für innere Medizin an der Wiener Universität. Mit 47 Textabbildungen. 1921. GZ. 5

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zur Zeit geltenden Umrechungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Differentialdiagnose, anhand von 385 genau besprochenen Krankheitsfällen lehrbuchmäßig dargestellt. Von Dr. **Richard C. Cabot,** Professor der klinischen Medizin an der Medizinischen Klinik der Havard-Universität, Boston. Zweite, umgearbeitete und vermehrte Auflage nach der zwölften Auflage des Originals von Dr. **H. Ziesché,** leitender Arzt der Inneren Abteilung des Josef-Krankenhauses zu Breslau. Erster Band. Mit 199 Textabbildungen. 1922. GZ. 16.7; gebunden GZ. 20

Die innere Sekretion. Eine Einführung für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Arthur Weil,** ehem. Privatdozent der Physiologie an der Universität Halle, Arzt am Institut für Sexualwissenschaft Berlin. Zweite, verbesserte Auflage. Mit 45 Textfiguren. 1922. Gebunden GZ. 7

Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Von Dr. med. **Rudolf Höber,** o. ö. Professor der Physiologie und Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Kiel. Dritte, neubearbeitete Auflage. Mit 256 Textabbildungen. 1922. Gebunden GZ. 18

Vorlesungen über Physiologie. Von Dr. **M. von Frey,** Professor der Physiologie und Vorstand des Physiologischen Instituts an der Universität Würzburg. Mit 142 Textfiguren. Dritte, neu bearbeitete Auflage. 1920. GZ. 10.5; gebunden GZ. 13.1

Praktische Übungen in der Physiologie. Eine Anleitung für Studierende. Von Dr. **L. Asher,** o. Professor der Physiologie, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Bern. Mit 21 Textabbildungen. 1916. GZ. 6

Physiologisches Praktikum. Chemische, physikalisch-chemische, physikalische und physiologische Methoden. Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Emil Abderhalden,** Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. Dritte, neubearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 310 Textabbildungen. 1922. GZ. 11

Allgemeine Physiologie. Eine systematische Darstellung der Grundlagen sowie der allgemeinen Ergebnisse und Probleme der Lehre vom tierischen und pflanzlichen Leben. Von **A. v. Tschermak,** o. ö. Professor, Direktor des Physiologischen Instituts der Deutschen Universität Prag. In zwei Bänden.

Erster Band: **Grundlagen der allgemeinen Physiologie.**

I. Teil: Allgemeine Charakteristik des Lebens, physikalische und chemische Beschaffenheit der lebenden Substanz. Mit 12 Textabbildungen. 1916. GZ. 10

II. Teil: Morphologische Eigenschaften der lebenden Substanz und Zellularphysiologie. Mit etwa 110 Textabbildungen. In Vorbereitung

Kurzes Lehrbuch der physiologischen Chemie. Von Dr. **Paul Hári,** o. ö. Professor der physiologischen und pathologischen Chemie an der Universität Budapest. Mit 6 Textabbildungen. Zweite, verbesserte Auflage. 1922. Gebunden GZ. 11

Klinische Chemie. Von Prof. Dr. med. **L. Lichtwitz,** ärztl. Direktor am Städtischen Krankenhause zu Altona. Zweite, verbesserte Auflage. In Vorbereitung

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zur Zeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Differentialdiagnose, anhand von 385 genau besprochenen Krankheitsfällen lehrbuchmäßig dargestellt. Von Dr. **Richard C. Cabot,** Professor der klinischen Medizin an der Medizinischen Klinik der Havard-Universität, Boston. Zweite, umgearbeitete und vermehrte Auflage nach der zwölften Auflage des Originals von Dr. **H. Ziesché,** leitender Arzt der Inneren Abteilung des Josef-Krankenhauses zu Breslau. Erster Band. Mit 199 Textabbildungen. 1922. GZ. 16.7; gebunden GZ. 20

Die innere Sekretion. Eine Einführung für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Arthur Weil,** ehem. Privatdozent der Physiologie an der Universität Halle, Arzt am Institut für Sexualwissenschaft Berlin. Zweite, verbesserte Auflage. Mit 45 Textfiguren. 1922. Gebunden GZ. 7

Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Von Dr. med. **Rudolf Höber,** o. ö. Professor der Physiologie und Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Kiel. Dritte, neubearbeitete Auflage. Mit 256 Textabbildungen. 1922. Gebunden GZ. 18

Vorlesungen über Physiologie. Von Dr. **M. von Frey,** Professor der Physiologie und Vorstand des Physiologischen Instituts an der Universität Würzburg. Mit 142 Textfiguren. Dritte, neu bearbeitete Auflage. 1920. GZ. 10.5; gebunden GZ. 13.1

Praktische Übungen in der Physiologie. Eine Anleitung für Studierende. Von Dr. **L. Asher,** o. Professor der Physiologie, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Bern. Mit 21 Textabbildungen. 1916. GZ. 6

Physiologisches Praktikum. Chemische, physikalisch-chemische, physikalische und physiologische Methoden. Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Emil Abderhalden,** Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. Dritte, neubearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 310 Textabbildungen. 1922. GZ. 11

Allgemeine Physiologie. Eine systematische Darstellung der Grundlagen sowie der allgemeinen Ergebnisse und Probleme der Lehre vom tierischen und pflanzlichen Leben. Von **A. v. Tschermak,** o. ö. Professor, Direktor des Physiologischen Instituts der Deutschen Universität Prag. In zwei Bänden.

Erster Band: **Grundlagen der allgemeinen Physiologie.**

I. Teil: Allgemeine Charakteristik des Lebens, physikalische und chemische Beschaffenheit der lebenden Substanz. Mit 12 Textabbildungen. 1916. GZ. 10

II. Teil: Morphologische Eigenschaften der lebenden Substanz und Zellularphysiologie. Mit etwa 110 Textabbildungen. In Vorbereitung

Kurzes Lehrbuch der physiologischen Chemie. Von Dr. **Paul Hári,** o. ö. Professor der physiologischen und pathologischen Chemie an der Universität Budapest. Mit 6 Textabbildungen. Zweite, verbesserte Auflage. 1922. Gebunden GZ. 11

Klinische Chemie. Von Prof. Dr. med. **L. Lichtwitz,** ärztl. Direktor am Städtischen Krankenhause zu Altona. Zweite, verbesserte Auflage. In Vorbereitung

Die Grundzahlen (GZ.) entsprechen den ungefähren Vorkriegspreisen und ergeben mit dem jeweiligen Entwertungsfaktor (Umrechnungsschlüssel) vervielfacht den Verkaufspreis. Über den zur Zeit geltenden Umrechnungsschlüssel geben alle Buchhandlungen sowie der Verlag bereitwilligst Auskunft.